Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K.-A. Bushe

EXPERIMENTELLES TRAUMATISCHES HIRNÖDEM UND MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG
- Eine polygraphische Studie an Katzen -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Josef Schupp
aus Limburg

Würzburg, den 23. 10. 1979

1980

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K.-A. Bushe

EXPERIMENTELLES TRAUMATISCHES HIRNÖDEM UND MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG
- Eine polygraphische Studie an Katzen -

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Josef Schupp
aus Limburg

Würzburg, den 23. 10. 1979

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

2. PATHOPHYSIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN 4

3. MATERIAL UND METHODIK
3.1. Entwicklung des Traumamodells 7
3.2. Auswertung der einzelnen Parameter 10
3.3. Therapie 12

4. ERGEBNISSE
4.1. Ergebnisse der ersten beiden Versuchsreihen 13
4.2. Verlauf des Traumas bei endgültigem Modell 14
4.3. Wirkungen verschiedener Therapieformen 17

5. DISKUSSION
5.1. 1. und 2. Versuchsreihe 27
5.2. Endgültiges Versuchsmodell 28
5.3. Therapiewirkungen 30

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN 37

7. ZUSAMMENFASSUNG 39

8. LITERATUR 42
Abbildungen 55

1. EINLEITUNG

Das Hirnödem stellt eine uniforme Reaktion des Nervensystems auf Noxen unterschiedlicher Art dar. Klinisch beobachtet man es bei Schädelhirntraumen, intrakraniellen Tumoren, Entzündungen, Hypoxie und zerebralen Durchblutungsstörungen, Intoxikationen, Schock, Urämie, Leberkoma, Niereninsuffizienz und Sepsis (18, 23, 46). Durch eine Einlagerung von Wasser und Proteinen in den extravasalen Raum kommt es zu einer Vergrößerung des Hirnvolumens und, da die Raumreserve in der starren Schädelkapsel nur 10 % beträgt (23), zu einer intrakraniellen Drucksteigerung (18, 23).

Einerseits stört der intrakranielle Druckanstieg die Zirkulation durch Minderung des zerebralen Perfusionsdruckes (= Differenz zwischen dem arteriellen Blutdruck und dem intrakraniellen Druck). Dies führt zu zunehmender zerebraler Ischämie, im überlebten Extremfall mit späterem apallischem Syndrom (36, 55, 59, 66). Wenn der intrakranielle Druck den arteriellen Druck erreicht, bewirkt dies einen intrakraniellen Kreislaufstillstand und damit den Hirntod (18). Andererseits ruft der Hirndruckanstieg intrakranielle Massenverschiebungen mit Hirnstammeinklemmung und Atemstillstand hervor (15, 18).

Nicht nur ein Ödem steigert den Hirndruck. Einer Hyperämie des Gehirns folgt ebenfalls ein Druckanstieg, ohne daß daraus ein Ödem resultieren muß (37).

Ein Hirnödem sollte vor Erreichen kritischer zerebraler Perfusionsdrucke und vor einer Hirnstammeinklemmung wirksam behandelt werden. Zum einen werden hierfür Osmotherapeutika, insbesondere Mannit, Sorbit und Glyzerin verwendet (13). Sie sollen durch Hyperosmolarität des Blutes dem intrazellulären Raum Flüssigkeit entziehen (13). Dabei wirken sie infolge der Schrankenstörung nicht im Ödem selbst, sondern entziehen dem nichtödematösen Gehirn Flüssigkeit (1, 8, 59), so daß über eine Volumenverminderung des noch gesunden Organanteils der Hirndruck gesenkt wird (46).

Onkotherapeutika wie Humanalbumin und Dextran sollen über eine Wasserbindung im Gefäßbett und eine Herabsetzung der Blutviskosität die Durchblutung und die Hämodynamik verbessern (67).

Ebenfalls zur Hirngewebsentwässerung werden Diuretika, besonders Furosemid verwendet, das von HAYAKAWA 1967 klinisch eingeführt wurde (34). Jedoch liegen hier sich widersprechende Aussagen über den Effekt vor (18, 21, 23, 34, 66 71). Dem Vorteil der initialen Entwässerung steht der Nachteil der Hämokonzentration infolge Plasmavolumenschrumpfung mit Verschlechterung der Hämodynamik gegenüber (13, 21, 23 66).

Hyperventilation bewirkt im nichtödematösen Gebiet, in dem die Autoregulation noch intakt ist, eine Vasokonstriktion und eine Senkung des Hirndruckes (66). Durch Blutumverteilung wird das Ödemgebiet mit seiner Vasoparalyse vermehrt durchblutet (66). Die Gewebsazidose soll durch die Hyperventilationsalkalose gepuffert werden (66).

Hirndruckparameter können den Schweregrad des Ödems anzeigen. Sie sagen jedoch nichts über den Grad der Schädigung neuronaler Strukturen aus. Ein Gradmesser der neuronalen Aktivität ist das EEG (24, 57). Einer Aktivierung des Hirnstrombildes entspricht eine Zunahme der neuronalen Aktivität und des neuronalen Metabolismus (43, 67). Die rein visuelle Auswertung der Hirnstromkurvenbilder birgt subjektive Fehler und ist als quantitative Methode wenig zur Schätzung der Hirnfunktion geeignet (54, 67). Hier bieten sich Rechnermethoden an, die quantifizierbare und reproduzierbare Aussagen ermöglichen (45, 54).

Wir haben versucht, zur Untersuchung des pathophysiologischen Verlaufs des Hirnödems und zur Prüfung von Medikamentenwirkungen ein standardisiertes tierexperimentelles Modell zu entwickeln. Bei einem ausgeprägten traumatischen Ödem sollten Hirndruckwerte, hirnelektrische Aktivität und Kreislaufparameter fortlaufend registriert und verglichen werden können.

Hierzu benötigt man ein Modell, bei dem man sowohl den intrakraniellen Druckanstieg und seine Beeinflussung verfolgen als auch die Hirnfunktion beurteilen kann. Der Druckanstieg und die Messung der Hirnfunktion sollte mit solchen Verfahren objektiviert werden, die auch auf einer Intensivstation angewendet werden und so zur Patientenüberwachung dienen können.

2. PATHOPHYSIOLOGISCHE VORBEMERKUNGEN ZUM HIRNÖDEM UND ZUR INTRAKRANIELLEN DRUCKSTEIGERUNG

Im Kapillarbereich des Gehirns fehlt im Vergleich zu anderen Organen ein perivaskulärer Raum (21, 69). Die Astrozytenfortsätze bedecken die hirnseitige Oberfläche der Kapillaren und ummanteln vollständig das Gefäß (63, 69). Im Aufbau der trennenden Schranke zwischen Blut und Gehirn aus Kapillarendothel, Basalmembran und Gliamembran ist das morphologische Substrat der Bluthirnschranke zu sehen (48). Mit diesem Begriff wird die Besonderheit des Stoffaustausches - aktive selektive Eigenschaften und spezifische Transport- und Aufnahmemechanismen für bestimmte Substanzen - zwischen Blut- und Hirngewebe beschrieben (48, 63).

Wird diese Schrankenfunktion gestört, wie dies bei Schädelhirntraumen, Entzündungen, Umgebungsreaktionen bei Hirntumoren oder experimentell nach Kältehirntrauma der Fall ist, strömen vermehrt Wasser und Proteine in den Extrazellulärraum (23, 39, 48). Die Ödemflüssigkeit breitet sich extrazellulär überwiegend in der weißen Substanz aus. Die Gefäßpermeabilität ist dabei nur in der direkten Umgebung der Noxe gestört (3, 4, 39, 41, 48). Diese Form des Hirnödems bezeichnet man nach KLATZO als vasogenes Hirnödem (38). Eine andere Ödemform, das zytotoxische Hirnödem, beruht auf einer direkten, primären Zellmembranstörung der Astroglia durch Intoxikationen, Hypoxie und Anoxie (16, 23, 39). Die energieabhängige Natrium-Kalium Pumpe versagt und über einen vermehrten Einstrom von Natrium und Wasser kommt es zur Astrozytenschwellung ("Gliahydrops"),

d.h. zu einem intrazellulären Ödem (1, 60). Diese Ödemform ist überwiegend in der Rinde lokalisiert (1, 4, 60).

Die sekundären Folgen beider Ödemformen sind gleich: Infolge der lokalen Drucksteigerung senken sie den Perfusionsdruck. Die Versorgung mit Sauerstoff und der Abtransport niedermolekularer Metaboliten wird eingeschränkt. Wegen der mangelhaften Sauerstoffversorgung wird der Zellstoffwechsel zur Deckung des Energiebedarfs auf anaerobe Glykolyse umgeschaltet. Die energiereichen Phosphate (Kreationphosphat und ATP) nehmen ab (60), der Laktat/Pyruvat Quotient nimmt zu (36). Die entstehende Laktazidose bewirkt über eine pH-Verschiebung eine Vasoparalyse (21, 47, 52, 66), die zu Blutströmungsverlangsamung mit nachfolgendem Erythrozytensludge und Mikroembolien führt. Dadurch wird das Gefäßlumen verlegt (35).

Weiterhin bewirkt der Abfall der energiereichen Phosphate ein Versagen der ATP-abhängigen Natrium-Kalium Pumpe (23, 66). Der Natrium-Ausstrom aus der Zelle sinkt, der osmotische intrazelluläre Druck steigt, Wasser strömt passiv in die Zelle und verstärkt das Ödem (18, 36, 55, 60). Ödem führt zu Ödem.

Das eiweißreiche, vasogene, in der weißen Substanz lokalisierte Hirnödem zeigt immer eine sekundäre zytotoxische Komponente, während das eiweißarme, zytotoxische, in der grauen Substanz lokalisierte Hirnödem nicht mit einer sekundären vasogenen Komponente verknüpft sein muß (1, 5).

Beim Schädelhirntrauma liegt eine gemischte Ödemform vor (40). Das Kältehirntrauma zeigt morphologisch ähnliche Befunde und gilt als dem mechanischen Schädelhirntrauma pathophysiologisch vergleichbar (39, 41).

3. MATERIAL UND METHODIK

3.1. Entwicklung des Traumamodells

Als Versuchstiere dienten Katzen von 2,5 - 3,5 kg Körpergewicht (KG). Die Tiere erhielten normale Stallkost. Ab dem Vorabend des Operationstages blieben sie nüchtern und erhielten zur Sedierung 5 mg Valium i.m..

Am Operationstag wurde nach Prämedikation mit Combelen (0,3 ml/kgKG i.p.) und Atropin (1 mg i.m.) die Narkose mit Trapanal (25 mg/kgKG i.v.) eingeleitet. Die Katzen wurden intubiert und nach sorgfältiger Justierung in einem Stereotaxiehalter mit einem Gemisch aus N_2O/O_2 (Verhältnis 3/1) beatmet.

In einer ersten Versuchsreihe punktierten wir nach einem medianen Kopfhautschnitt und Freipräparieren der Schädelkalotte stereotaktisch das Vorderhorn des linken Seitenventrikels und setzten einen perforierten weichen Silikongummischlauch mit aufgestecktem Rickham-Reservoir ein (Koordinaten nach 61: 17 mm frontal, 4 mm temporal, O-Punkt = Bregma). Das Schlauchende flottierte frei im Vorderhorn. Rechts parietal implantierten wir nach Trepanation eine der Dura aufliegende Kupferplatte von 8 mm Durchmesser. Die Haut wurde vernäht und das Tier in den Stall zurückgebracht.

5 - 8 Tage später wurde in Intubationsnarkose (wie oben beschrieben) nach Präparation der Arteria und Vena femoralis in der Leistenbeuge in jedes Gefäß ein Polyäthylenkatheter eingebunden. Über diese konnte der zentrale arterielle und venöse Druck gemessen werden (Flüssigkeitsmessung mit Statham P 23 D Druckwandler). Der Ventrikeldruck wurde durch perkutane Punktion der Rickham-Kapsel ebenfalls über Statham Druckwandler gemessen. Die Druckwerte wurden auf einem Dreikanalschreiber aufgezeichnet.

Das EEG leiteten wir mittels 8 in die Kopfhaut eingestochener Elektroden unipolar und bipolar ab (EEG Gerät der Fa. Nihon Cohden, f = 35 Hz, = 0,3 sec). Zur Traumasetzung wurde auf die offengelegte Kupferplatte ein mit Azeton-Trockeneis gekühlter Kupferstempel (Durchmesser 8 mm, Temperatur -72°C) aufgesetzt. Kühldauer 3 Minuten.

In einer zweiten Versuchsreihe vergrößerten wir die Auflagefläche des Kühlstempels, der nun direkt auf die Dura aufgesetzt wurde. Unter Schonung des Sinus sagittalis superior wurde rechts parietal trepaniert (Trepanationsöffnung 30 mm). Der Knochendeckel wurde mit Haltefäden fixiert, die Haut nach Implantation des Silikonschlauches im Vorderhorn vernäht. Die Messung des Ventrikeldruckes, des arteriellen und venösen Druckes erfolgten wie vor.

Nach 5 - 8 Tagen erzeugten wir ein Kältehirntrauma mit einem methanolgekühlten Kältestempel (Kryostat der Fa. Lauda, Kältestempel 25 mm Durchmesser, Kühltemperatur -30°C). Kühldauer 5 Minuten.

Im dritten endgültigen Modell erfolgte die Implantation der Druckmeßsysteme und das Setzen des Kältetraumas in einer Sitzung. Der Anschluß und die Messung des arteriellen, venösen und Ventrikeldruckes erfolgte wie bei den vorherigen Versuchsreihen, ebenso die Narkoseeinleitung. Im Gegensatz zu den vorherigen Versuchen beatmeten wir die Katze kontrolliert nach Relaxierung mit Pancuronium (jeweils o,5 ml i.v. in Abständen von 2 - 3 Stunden; N_2O/O_2 3/1, Starling Pumpe der Fa. Braun Melsungen).

In je eine Hauttasche der rechten und linken Thoraxseite wurden EKG-Elektroden implantiert. Rechts parietal legten wir eine runde Trepanationsöffnung von 25 mm Durchmesser. Durch Bespülen mit warmer Kochsalzlösung wurde die offenliegende, unverletzte Dura vor Austrocknung geschützt. Nach Setzen des Traumas wurde der Defekt mit einer Palacos-Plastik gedeckt, die vor der Kühlung bereits einmodelliert und adaptiert worden war.

Frontal und occipital wurden jeweils 2 Löcher rechts und links in die Schädelkalotte gebohrt und in diese Silber-Hohlschrauben eingedreht. Hier wurde mit Steckern das EEG von der Dura abgeleitet. Neu entwickelte Miniatur-Druckaufnehmer (14) wurden links parietal und in die Palacos-Plastik rechts parietal implantiert. Zur Erzeugung des Kältetraumas verwandten wir einen Polyäthylenbecher, in den ein runder Kupferstempel von 22 mm Durchmesser mit Kühlrippen eingelassen war (Abb. 1 a). Das Kühlmittel bestand aus einem Azeton-Trockeneis-Gemisch, wodurch an der Kupferspitze eine konstante Kühltemperatur entstand ($-72^{o}C$, Abb. 1 b). Der Kühlstempel wurde mit seinem Eigengewicht auf die Dura aufgesetzt, Kühlzeit

5 Minuten. Danach wurde der Kühlstempel durch Spülen mit warmer Kochsalzlösung entfernt und der Trepanationsdefekt durch die Palacos-Plastik mit dem inzwischen eingebauten Epiduraldruckaufnehmer verschlossen.

3.2. Auswertung der einzelnen Parameter (Abb. 2, Tab. 1)

Die Epiduralkraftvektoren ("Drucke") wurden fortlaufend vor und nach dem Trauma über beiden Hemisphären registriert, ebenso der Ventrikel-, der arterielle und zentralvenöse Druck.
Das EKG wurde auf einem Monitor beobachtet. Über die EKG-Elektroden wurden auch die Atemfrequenz (Impedanzmessung) und die Herzfrequenz registriert.

Die Rektaltemperatur maßen wir über eine anale Temperatursonde, die Körpertemperatur wurde mit einem Heizkissen konstant bei 37,5°C gehalten. Beide EEG Kanäle wurde auf einem Analog-Speicher aufgezeichnet und off line nach direkter Fast-Fourier-Analyse (FFT ohne Autokorrelation, 10) mit einem Rechner (Intertechnique Plurimat S) ausgewertet. Berechnet wurden jeweils die Power-Intensitäten im Gesamt-Frequenzbereich (1 - 25 Hz), theta- (4 - 7,5 Hz) und alpha- (8 - 13,5 Hz) Band. Die Frequenzen unter 1 Hz (Subdelta-Band) erwiesen sich wegen der Beatmung als zu artefaktreich, während Frequenzen über 13,5 Hz (beta-Band) in Narkose und nach Trauma nur unregelmäßig und spärlich auftraten.

Da nur der Aktivitätsverlauf beobachtet werden sollte, verzichteten wir auf eine Eichung der Intensitäten in u Volt^2. Die Kurven sind in willkürlichen linearen Intensitätseinheiten abgebildet. Zum Erreichen eines gleichen Zeitmaßstabes sind unterschiedliche Multiplikationsfaktoren in den verschiedenen Frequenzbändern angegeben.

In regelmäßigen Abständen wurde eine Blutgasanalyse durchgeführt (Corning EEL) und die Serumosmolalität kryoskopisch bestimmt (Kryoskop der Fa. Knauer). Die einzelnen Parameter wurden mit angeschlossenen 6- und 3-Kanal-Analog-Schreibern aufgezeichnet.

Tab. 1

Mit dem endgültigen Versuchsmodell erfaßbare Parameter

- Epiduraldruck über der Traumastelle
- Epiduraldruck über der Gegenhemisphäre
- Ventrikeldruck im linken Vorderhorn, contralateral zur Traumastelle
- Systemischer arterieller Blutdruck
- Zentralvenöser Blutdruck
- EEG mit späterer Power-Analyse (FFT)
- EKG
- Atemfrequenz
- Herzfrequenz
- Rektaltemperatur
- Blutgasanalyse
- Osmolalität
- Urinvolumen (Furosemidtherapie)

3.3. Therapie

Die Therapie begann bei deutlich erhöhtem Hirndruck (30 - 40 mmHg) und/oder deutlichen EEG Veränderungen (meist 1 - 4 Stunden nach dem Trauma).

Zur Therapie wandten wir an:

Osmotherapeutika:	Mannit 20 %
	Sorbit 40 %
	Glyzerin 10 %
	Glyzerin 20 %
Onkotherapeutika:	Humanalbumin
Diuretika:	Furosemid 40 mg i.v.
	Furosemid 30 mg in 30 ml Ringer-Lösung
Hyperventilation	

Die Behandlung erfolgte mit konstanter i.v. Infusion (Perfusor). Die Osmolalität der Infusionslösungen wurde kryoskopisch bestimmt. Nach der Therapie wurden isoelektrische EEG Ableitungen abgewartet, dann die Tiere mit 3,8 % gepufferter Formaldehydlösung durch den Femoraliskatheter perfusionsfixiert.

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der ersten beiden Versuchsreihen

Bei den Tieren der ersten Versuchsreihe stieg der Ventrikeldruck nach Traumatisierung nur leicht an, der Druckanstieg betrug nicht mehr als 15 mmHg. 2 Stunden nach dem Kältetrauma normalisierte sich der Ventrikeldruck wieder. Das EEG war nur kurz nach der Kühlung etwas flacher und rascher, während des Hirndruckanstiegs zeigte sich eine Allgemeinveränderung mit allgemeiner Verlangsamung.

Auch durch eine nochmalige Kühlung von 5 Minuten Dauer trat bei diesen Versuchen kein weiterer intrakranieller Druck (ICP) Anstieg auf.

Nach Entfernung der Kupferplatte zeigte sich eine vernarbende Dura mit scharf begrenzter Rötung. Der Durchmesser der Rötung entsprach dem Durchmesser der Kupferplatte.

Bei den Tieren der zweitern Versuchsreihe kam es nach Traumatisierung ebenfalls nur zu einem geringen Hirndruckanstieg von 5 auf 10 mmHg, der nach 2 - 3 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurückging.

Im EEG zeigten sich nur geringe Allgemeinveränderungen. Ein erneutes Kältetrauma mit $-30^{\circ}C$ für 10 Minuten hatte einen Liquordruckanstieg bis 20 mmHg zur Folge. Das EEG zeigte deutlichere Allgemeinveränderungen mit delta-Rhythmen.

4.2. Verlauf des Traumas beim endgültigen Modell

4.2.1. Verhalten des ICP nach Kältetrauma (Abb. 3 b)

Vor dem Trauma liegen die ICP-Werte dicht zusammen. Der Ventrikeldruck ist um einige mmHg niedriger als die Epiduraldrucke. Der rechte Epiduraldruck ist gegenüber dem linken um einige mmHg erhöht (Palacos-Plastik steht gehirnseitig etwas über, damit mißt der rechte Epiduraldruckaufnehmer einen geringfügig überhöhten Druck). Schwankungen des arteriellen Blutdruckes haben innerhalb von 70 - 150 mmHg keine Auswirkung auf die Hirndrucke (siehe Abb. 3, 4, 7), die Drucke bleiben bis zum Traumabeginn stationär.

Während des Traumas steigen linker Epiduraldruck und Ventrikeldruck kurzzeitig an (Druckschreibung des rechten Epiduraldruckes durch Entnahme der Palacos-Plastik unterbrochen). Direkt nach dem Trauma sind alle Hirndrucke abgesunken. Der Ventrikeldruck liegt über den beiden Epiduraldrucken.

Wenige Minuten nach Traumaende steigen die Drucke an, trotz standardisiertem Trauma von Tier zu Tier unterschiedlich steil (vgl. Abb. 4, 6, 10, 12). Die größte Anstiegssteilheit zeigt dabei konstant der rechte Epiduraldruck, d.h. der Druck über der Traumastelle. Die Differenz rechter Epiduraldruck - linker Ventrikeldruck steigt progredient; wir beobachteten Druckdifferenzen bis 80 mmHg (Abb. 7). Der Ventrikel- und der linke Epiduraldruck besitzen zunächst annähernd gleiche Anstiegssteilheit. Nach 2 - 3 Stunden übersteigt dann auch der linke Epiduraldruck langsam den Ventrikel-

druck, die beiden Epiduraldrucke verlaufen danach parallel mit Druckdifferenzen bis 25 mmHg.

4.2.2. EEG

Auch das EEG verhält sich trotz standardisiertem Trauma bei den verschiedenen Tieren nicht einheitlich (vgl. Abb. 3 b, 4-5, 8-9).

In der Intervall-Papierschreibung (Abb. 3 a) erkennt man ein häufig wechselndes Verhalten: Vor dem Trauma überwiegt ein narkosebedingter theta-delta Grundrhythmus. Unmittelbar nach dem Trauma flacht das EEG ab, die Abflachung wird z.T. von Spikes (Krampfpotentialen) unterbrochen. In etwa 50 % kommt es zu einer kurzzeitigen alpha-Aktivierung. Bei steigenden Hirndrucken kommt es dann zu einer zunehmenden Verlangsamung mit einem diffusen delta-Herd rechts. Insgesamt ist aus der Intervall-Papierschreibung der Verlauf nur schwer zu erkennen.

Die Rechnerauswertung (Abb. 3 b) ermöglicht eine kontinuierliche Verlaufsbeobachtung: Rechtsseitig nimmt die posttraumatische alpha-Aktivität in 50 % um bis das Doppelte zu (alpha-Aktivierung); allerdings werden eventuelle Spikes ebenfalls als alpha-Power berechnet. Bei Zunahme der Gesamt-Power nimmt die theta- und delta-Aktivität ab. Linksseitig ergeben sich kurz nach dem Trauma nur geringe Änderungen: die alpha-Aktivität nimmt hier ebenfalls zu, jedoch wesentlich weniger als über der rechten Hemisphäre.

Die theta- und delta-Power-Dichten sinken innerhalb 1 - 2 Stunden nach dem Trauma leicht, steigen danach wieder auf das Ausgangsniveau an und bleiben bis zum Erreichen höherer Hirndrucke in etwa konstant.

Bei Überschreiten eines kritischen Perfusionsdruckes (Epiduraldruck 80 mmHg, Ventrikeldruck 50 mmHg, Blutdruck 100 mmHg) fallen die EEG-Power-Dichten schließlich in allen Frequenzbereichen über beiden Hemisphären steil ab, um bei einem Epiduraldruck von 100 mmHg und gleichbleibendem arteriellen Druck rasch isoelektrisch zu werden.

4.2.3. Blutdrucke und Herzfrequenz

Der arterielle Blutdruck schwankt zwischen 80 und 120 mmHg. Nach dem Trauma sinkt er bei geringer Amplitudenvergrößerung meist etwas ab, um nach 10 - 20 Minuten seinen Ausgangswert wieder zu erreichen. Schwankungen des arteriellen Druckes beeinflussen im weiteren Verlauf der traumatischen Hirnschädigung die Hirndrucke gleichsinnig. Eine Blutdrucksteigerung ausgelöst durch eine Hirndrucksteigerung ("Cushing-Reflex", 12) wurde dagegen nur selten beobachtet. Final sinkt der arterielle Druck bei Anstieg des venösen Druckes. Der venöse Druck (4 - 8 mmHg) ändert sich durch das Trauma nicht, nur bei ungenügender Relaxierung vergrößert sich die venöse Druckamplitude und normalisiert sich jeweils nach einer Pancuronium-Injektion.

Die Herzfrequenz schwankt zwischen 140 - 240 Schlägen/ Minute und wird durch das Trauma nicht erkennbar beeinflußt. Bei hohem ICP sinkt in einigen Fällen die Herzfrequenz, jedoch keineswegs gesetzmäßig.

4.3. Wirkungen verschiedener Therapieformen

4.3.1. Osmotherapeutika

4.3.1.1. Behandlung mit Mannit 20 % (15 ml/kgKG in 30 Minuten; Abb. 4 - 7)

Bei Mannit 20 % maßen wir eine Osmolalität von 1280 - 1310 mosm/kg. Seine Wirkung ist in unseren Versuchen nicht so konstant wie z.B. die des Sorbits (s. 4.3.1.2.).

Bei hoher Ausgangsosmolalität (Abb. 4, 6) im Plasma kommt es lediglich zu einem langsamen Abfall der Hirndrucke bei Anstieg des arteriellen und venösen Druckes. Die Drucke bleiben kurze Zeit stationär, um nach oder schon während der Infusion wieder anzusteigen. Der arterielle Druck sinkt unter das Vorinfusionsniveau ab.

Bei geringen Ausgangsosmolalitäten (280 mosm/kg, Abb. 7) im Plasma sinken die Hirndrucke deutlicher, fast bis zum prätraumatischen Ausgangsniveau. Der Epiduraldruckabfall ist steiler als der Ventrikeldruckabfall. Die Druckdifferenz zwischen beiden nimmt ab. Nach Infusionsende bleiben die Hirndrucke kurze Zeit stationär, um dann wieder anzusteigen. Bei

gleichbleibendem Mitteldruck nimmt die arterielle Blutdruckamplitude zu. Die Serumosmolalität steigt mit Infusionsbeginn steil um etwa 40 mosm/kg an. Nach Infusionsende beginnt sie langsam abzusinken. Bei wieder steigenden Hirndrucken ist sie noch deutlich erhöht.

Bei der Katze der Abb. 6 fehlt die Mannitwirkung fast völlig. Das Kältetrauma bewirkt hier einen steilen Druckanstieg, so daß zu Infusionsbeginn der Perfusionsdruck weniger als 20 mmHg beträgt. Der Mannit-Infusion folgt nur initial eine geringe Hirndrucksenkung, während die arteriellen und venösen Drucke ansteigen. Noch während der Infusion steigen die Hirndrucke weiter an, um erst terminal mit dem arteriellen Druck zu sinken.

Die EEG-Power-Intensitäten (Abb. 5) nehmen in allen Frequenzbereichen während der Mannitinfusion nur über der linken Hemisphäre deutlich zu und bleiben nach Infusionsende 20 - 30 Minuten stabil. Mit steigendem Hirndruck und fallendem arteriellen Druck nehmen sie rasch ab, beginnend in den höheren Frequenzen. Rechtsseitig zeigt sich durch die Mannitgabe nur eine geringe Intensitätszunahme im alpha-Bereich. Bei Anstieg der Hirndrucke und Fallen des arteriellen Druckes wird auch hier schnell die isoelektrische Linie erreicht.

4.3.1.2. Behandlung mit Sorbit 40 % (15 ml/kgKG; Abb. 8 und 9, 18 und 19)

Sorbit 40 % hat eine wesentlich höhere Osmolalität von ungefähr 3200 mosm/kg (kein konstanter Gefrierpunkt).

Nach einem kurzen initialen Anstieg fällt der Hirndruck unmittelbar nach Infusionsbeginn steil ab. Nach Infusionsende setzt sich die Drucksenkung mit noch größerer Steilheit fort und erreicht Werte bis unter das prätraumatische Ausgangsniveau. Der rechte Epiduraldruck sinkt rascher als der Ventrikeldruck, die Druckgradienten zwischen beiden nehmen ab und verschwinden schließlich völlig. Die Hirndrucke steigen nur langsam wieder an, in Abb. 8 vorwiegend der rechte Epiduraldruck. Auch bei elektrischem Hirntod erreichen die Drucke nicht mehr als 20 mmHg.

Die Sorbitinfusion bewirkt einen arteriellen und venösen Druckanstieg mit Normalisierung der Blutdruckwerte nach Infusionsende. Die Serumosmolalität nimmt bei der gewählten Dosierung stark um etwa 75 mosm/kg zu und sinkt nach Infusionsende langsam ab.

Die EEG-Power-Intensität wird durch Sorbit über der rechten Hemisphäre nur kurzzeitig und wenig gebessert, über der linken Hemisphäre nimmt sie dagegen deutlich zu mit Bevorzugung des delta-Bereiches. Auch bei sehr ausgeprägten EEG-Veränderungen vor der Infusion erreicht die Gesamt-Power nach der Infusion in der Phase des steilen Hirndruckabfalles prätraumatische Ausgangswerte.

Mit dem Absinken des arteriellen Druckes nimmt dann die elektrische Hirnaktivität steil bis auf Werte unter das Vorinfusionsniveau ab. 90 - 120 Minuten nach der Infusion ist das EEG bei noch stabilem Kreislauf (arterieller Druck über 70 mmHg) isoelektrisch.

4.3.1.3. Behandlung mit Glyzerin 10 % und 20 % (15 ml/kgKG in 30 Minuten, Abb. 10 - 15)

Glyzerin 10 % in isotonischer Elektrolytlösung hat eine Osmolalität von 1550 - 1600 mosm/kg; Glyzerin 20 % etwa von 2900 mosm/kg.

Wenige Minuten nach Infusionsbeginn von Glyzerin 10 % (Abb. 10, 12) sinken die Hirndrucke. Nach der Infusion setzt sich der Druckabfall fort. Je höher der Ausgangsdruck, umso steiler ist der Druckabfall. Demgemäß zeigt der rechte Epiduraldruck die größte Abfallsteilheit, der Ventrikeldruck die geringste. Die Druckdifferenzen nehmen ab. 30 - 40 Minuten nach Infusionsende steigen die Drucke wieder an.

Der arterielle und venöse Druck werden durch die Infusion nur unbedeutend erhöht und sinken nach der Infusion auf ihr Ausgangsniveau zurück. Durch die Infusion von Glyzerin 20 % (Abb.14, 15) sinken die Hirndrucke schneller und steiler, der Ventrikeldruck erreicht fast prätraumatische Ausgangswerte, vergleichbar mit Sorbit 40 %. Der rechte Epiduraldruck bleibt etwa 30 mmHg über den Ventrikeldruck erhöht. Erst

nach 1 bis 1,5 Stunden beginnen die Hirndrucke wieder zu steigen. Der arterielle Druck wird durch Glyzerin 20 % nur gering erhöht, der venöse Druckanstieg ist deutlicher.

Die Osmolalität wird durch Glyzerin 10 %, stärker durch Glyzerin 20 % während der Infusion erhöht und beginnt nach Infusionsende langsam zu sinken.

Das EEG wird durch Glyzerin 10 % nur wenig und nur über der linken Hemisphäre gebessert (Abb. 11). Die Ausgangswerte der Power-Intensität werden nicht erreicht, die EEG-Besserung überdauert die Infusion etwa 30 Minuten. Innerhalb 90 Minuten wird das EEG isoelektrisch.

Glyzerin 20 % bessert das EEG deutlicher (Abb. 15). Die Intensität im delta-Bereich nimmt rechtsseitig zu, linksseitig kommt es zu einer Intensitätszunahme auch der höheren Frequenzen. 90 Minuten nach Infusionsende ist auch hier das EEG isoelektrisch bei noch hoher Serumosmolalität und stabilem arteriellem Druck.

4.3.2. Onkotherapie
Behandlung mit Humanalbumin 20 %
(15 ml/kgKG in 30 Minuten; Abb. 14 und 15)

Humanalbumin 20 % ist mit 295 mosm/kg gegenüber Plasma annähernd isoton, der kolloidosmotische Druck ist mit 80 - 110 mosm/kg (Herstellerangabe) deutlich höher.

Durch die Infusion von Humanalbumin 20 % kommt es zu keiner Hirndrucksenkung, sondern zu einer akuten Hirndrucksteigerung, zusammen mit einem Anstieg des arteriellen und venösen Druckes. Über der traumatisierten rechten Hemisphäre wird der Hirndruck deutlicher erhöht als linksseitig, die Druckgradienten nehmen somit zu. Nach der Infusion sinken die Hirndrucke mit abnehmendem arteriellen Druck wieder auf das Vorinfusionsniveau.

Im EEG bringt dabei die Humanalbumin-Infusion eine Intensitätsabnahme in allen Frequenzbereichen. Besonders im alpha- und theta-Bereich der linken Hemisphäre zeigt sich eine steile Intensitätsabnahme. Trotz Abfall des Hirndruckes nach Infusionsende bessert sich das EEG nicht mehr.

4.3.3. Diuresetherapie

4.3.3.1. Behandlung mit Furosemid-Injektion (40 mg, Abb. 16 und 17)

Die Injektion von 40 mg Furosemid zeigt bei einem Ventrikeldruck von 50 mmHg und hohem Epiduraldruck keine hirndrucksenkende Wirkung (Abb. 16)

Während der Injektion steigt der Ventrikeldruck um etwa 5 mmHg, parallel zu einem arteriellen Blutdruckanstieg um etwa den gleichen Wert.

Die diuretische Wirkung des Furosemids setzt kurz nach der Injektion ein. Der Urinfluß/min wird mehr als verdoppelt.

Die Serumosmolalität steigt dagegen nur langsam und insgesamt nur um maximal 5 mosm/kg an.

Im EEG sieht man nach Furosemid-Injektion in keinem Frequenzbereich eine Verbesserung der Power-Intensität (Abb. 17), noch verhindert Furosemid die weitere rasche Progredienz der Power-Abnahme über beiden Hemisphären. Kurz nach der zweiten Injektion wird die Ableitung beidseits isoelektrisch.

4.3.3.2. Behandlung mit Furosemid-Infusion
(30 mg Furosemid in 30 ml Ringerlösung,
15 ml/kgKg in 30 Minuten, Abb. 18 und 19)

Die Infusion von Furosemid in Ringerlösung bewirkt einen steilen Anstieg aller Hirndrucke, besonders ausgeprägt über der rechten Hemisphäre. Der rechte Epiduraldruck steigt um 50 mmHg, der Ventrikeldruck um 15 mmHg, wobei alle 3 registrierten Hirdrucke um den gleichen prozentualen Wert (ca 45 %) steigen (rEP 97 → 143, lEP 53 → 77, VP 32 → 47). Der arterielle Druck zeigt ebenfalls einen Anstieg um 25 mmHg, der venöse Druck eine deutliche Amplitudenvergrößerung mit Erhöhung des Mitteldruckes. Während der Infusion sinken alle Hirndrucke sowie der arterielle Druck wieder ab, bleiben aber auf einem höheren Niveau als vor Infusionsbeginn. Nach Infusionsende bleiben sie

annähernd stationär.

Die Diurese nimmt nach der Infusion um etwa den doppelten Wert zu. Die Zunahme ist weniger stark ausgeprägt wie bei der Injektionsbehandlung, dafür länger anhaltend. Die Serumosmolalität bleibt aber konstant.

Die EEG-Power-Intensität (Abb. 19) zeigt lediglich in der linken Hemisphäre im delta- und Gesamtfrequenzbereich eine kurzzeitige Zunahme. Rechtsseitig wird die Progredienz der posttraumatischen Intensitätsabnahme nicht beeinflußt.

4.3.4. Behandlung mit Hyperventilation

4.3.4.1. Hyperventilation vor dem Trauma (Abb. 20)

Eine prätraumatische Hyperventilation hat auf den Hirndruck keinen erkennbaren Einfluß. Dagegen sinkt der arterielle Druck um 20 mmHg, verbunden mit einer Abnahme der Herzfrequenz. Nach Beendigung der Hyperventilation steigen der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz wieder bis zum Ausgangswert.

Im EEG äußert sich die Hyperventilation in einer leichten alpha-Aktivierung, besonders linksseitig. Ansonsten finden sich in allen Frequenzbereichen Intensitätsschwankungen. Über der rechten (operierten) Seite ist die EEG-Power-Intensität im Mittel niedriger als links.

4.3.4.2. Hyperventilation 1 Stunde nach Trauma
(Ventrikeldruck 30 mmHg, Abb. 20 und 21)

Bei einer frühzeitigen Hyperventilation nach dem Trauma nimmt der Hirndruck deutlich und steil ab, verbunden mit einer Abnahme des arteriellen Druckes und der Herzfrequenz, um während der Hyperventilation langsam wieder anzusteigen. Nach Beendigung der Hyperventilation nehmen die Hirndrucke zunächst sprungartig zu, um dann weiter langsam anzusteigen. Insgesamt ergibt sich der Eindruck, als dauere der Hirndruckanstieg während der Hyperventilation auf einer um 25 mmHg tieferen Ebene an und setze sich nach Beendigung der Hyperventilation auf der vorherigen Ebene fort.

Im EEG zeigt sich während der Hyperventilation und vorwiegend in der Phase der Hirndrucksenkung eine verbesserte Power-Intensität, besonders ausgeprägt über der linken Hemisphäre. Nach der Hyperventilation nimmt die EEG-Power-Intensität über beiden Hemisphären rasch ab und 5 Minuten nach Beendigung der Hyperventilation ist bei wieder erhöhtem Hirndruck und noch erniedrigtem arteriellen Druck das EEG isoelektrisch.

4.3.4.3. Hyperventilation 3 - 4 Stunden nach Trauma
(Ventrikeldruck 50 mmHg, Abb. 22 und 23)

Setzt die Hyperventilation erst bei höheren Hirndrucken ein, kommt es nur initial zu einer geringen Senkung des Hirndruckes. Rechter Epiduraldruck, linker Epiduraldruck und Ventrikeldruck haben kurze Zeit eine geringere Anstiegssteilheit. Die Hirndruckdifferenz, d.h. die Druckgradienten, verändert sich nicht. Der arterielle Blutdruck sinkt langsam. Erst bei ausgeprägter arterieller Drucksenkung folgen die Hirndrucke diesem terminal.

Im EEG kommt es bei noch gutem Ausgangsniveau nur über der linksseitigen, nicht geschädigten Hemisphäre zu einer kurzzeitigen Besserung. Eine Erhöhung ist nur in den niederen Frequenzbereichen erkennbar und hält nur wenige Minuten an. Über der rechten Hemisphäre kommt es zu Beginn der Hyperventilation sofort zu einem Intensitätsabfall, besonders im alpha-Bereich. In den niedrigeren Frequenzbanden nimmt die Intensität langsam ab. Während der Hyperventilation erfolgt mit steigenden Hirndrucken ein EEG-Power-Intensitätsabfall in allen Frequenzbereichen. Gegen Ende der Hyperventilation wird das EEG bei Epiduraldrucken um 100 bzw. 80 mmHg und erniedrigtem arteriellem Druck, d.h. praktisch aufgehobenem Perfusionsdruck, isoelektirsch.

5. DISKUSSION

5.1. 1. und 2. Versuchsreihe

Ein ausgeprägtes Kältehirntrauma bewirkt eine umschriebene Kältenekrose und Markschwellung des Gehirns (39, 41). Infolge der Störung der Bluthirnschranke breitet sich ein progredientes Ödem aus (39, 41). Eine progrediente intrakranielle Drucksteigerung ist die Folge.

Sowohl bei einer zu kleinen Nekrose (1. Versuchsreihe), als auch bei ungenügend tiefer Temperatur (2. Versuchsreihe) ist in unseren Versuchen ein nur geringer und kurzdauernder Hirndruckanstieg zu verzeichnen.

Andere Autoren, die experimentell ein Kältehirnödem mit vergleichbarer Technik erzeugten (8, 9, 29) berichten über Druckanstiege bis 300 mmH_2O (= 18 mmHg) bzw. führten Druckmessungen nicht durch und stellten das Ödemausmaß makro- und mikroskopisch fest (42, 48, 50, 53, 54). Das Maximum der Ödementwicklung lag bei diesen Autoren meist nach 24 Stunden. Die Versuchstiere überlebten mehrere Tage, was für eine relativ begrenzte Ödementwicklung ohne den Perfusionsdruck gefährdende Hirndruckentwicklung spricht.

Der in unseren Veruschen kurz nach dem Trauma auftretende geringe und kurzdauernde Hirndruckanstieg bildet sich spontan ohne Therapie nach wenigen Stunden zurück. Ein Ödem setzt aber den circulus vitiosus der Ödembildung in Gang (18, 36, 55, 60), so daß eine progrediente Drucksteigerung resultieren müßte, dessen

Maximum nach 24 Stunden zu erwarten wäre. Da dies nicht der Fall war, muß die Ausbildung eines Hirnödems angezweifelt werden.

Als Ursache der frühen Hirndrucksteigerung wäre eine intrakranielle Kongestion, die durch die Vasoparalyse hervorgerufen wird, zu diskutieren (20). Zur Klärung dieser Frage wären zusätzliche Hirndurchblutungsmessungen und mikroskopische Hirnschnittuntersuchungen sinnvoll.

5.2. Endgültiges Versuchsmodell

5.2.1. Druckmessungen

Erst bei einer genügend ausgedehnten Traumatisierung (Kühlzeit 5 Minuten, Temperatur -72°C) erfolgt ein starker, progredienter und reproduzierbarer intrakranieller Druckanstieg. Dieser ist über beiden Hemisphären nicht symmetrisch: Zunächst kommt es über einer scharf begrenzten Rindennekrose zu einer rechtsseitigen Markschwellung mit Hirndruckanstieg (41, 49). Infolge der elastisch-viskösen Eigenschaften des Gehirns (65) und der die beiden Hemisphären trennenden starren Falx wird die Druckausbreitung gemindert (18). Der Druck über der nichtgeschädigten Hemisphäre bleibt deshalb niedriger.

5.2.2. EEG

EEG Muster spiegeln im Gegensatz zu Hirndruckparametern die Stoffwechselaktivität neuronaler Strukturen wider (24, 57). Eine Schreibung über mehrere Stunden und eine rein konventionelle, visuelle Auswertung ist mit erheblichen Nachteilen verbunden : Zum einen sammelt sich eine Vielzahl von Datenmaterial an, das rasch unüberschaubar wird. Zum anderen ist eine visuelle Auswertung dieser Daten nicht objektiv und damit nicht reproduzierbar, sondern von subjektiven Fehlern beeinflußt, da unterschiedliche Betrachter ein und dasselbe EEG Bild unterschiedlich auswerten können (11, 72). Aus unserer Arbeit (vgl. Abb. 5 a und b) und der Literatur (15, 45, 54, 67) ergibt sich, daß eine übersichtliche, quantifizierbare und objektive Auswertung über mehrere Stunden nur mit Rechnermethoden möglich ist (15, 45).

Überträgt man die EEG-Power-Intensitäten in den einzelnen Frequenzbanden in die gleiche Zeitabszisse wie die Hirndruckwerte, ist ein übersichtlicher, fortlaufender Vergleich von EEG-Aktivität und Hirndruck möglich (vgl. Abb. 3 b, 4 und 5, 8 und 9).

Prätraumatisch schwankt das EEG um einen Mittelwert. Die posttraumatisch sofort abfallende EEG-Power-Intensität über der geschädigten Hemisphäre erklärt sich durch eine umschriebene Ganglienzell-Kältenekrose und eine Gefäßthrombosierung im gekühlten Bereich (41, 49). Da auch links die Intensität aller Frequenzbereiche für 20 - 30 Minuten gemindert ist, muß eine neuronale Hemmung im Sinne einer Diaschisis angenommen

werden (64). Eine direkte Stoffwechselstörung ist wegen des noch hohen Perfusionsdruckes und der noch fehlenden Gewebsazidose zu diesem Zeitpunkt nicht anzunehmen. Wegen der fehlenden Ganglienzellstörung ist danach eine EEG Erholung möglich.

Im weiteren Verlauf des Hirntraumas ist die Hirnaktivität vor allem vom Perfusionsdruck abhängig. Bei hohen Perfusionsdrucken (ca 70 mmHg) bleibt die elektrische Hirnaktivität als Folge der aufrechterhaltenen Autoregulation und der Hirnsauerstoffaufnahme erhalten. Bei weiterem Anstieg des Hirndruckes und dem sich daraus ergebenden Abfall des Perfusionsdruckes bleibt das EEG zunächst stabil oder wird sogar geringgradig aktiviert. Erst nach Erreichen einer kritischen Schwelle des Perfusionsdruckes von etwa 40 mmHg sinkt die Hirnsauerstoffaufnahme, der Metabolismus ist gestört und das EEG wird rasch isoelektrisch (32, 66).

5.3. Therapiewirkungen

5.3.1. Osmotherapie

Die Osmotherapeutika verbessern über eine Erhöhung des Plasmavolumens und eine Erniedrigung der Blutviskosität die Hämodynamik und damit die Mikrozirkulation des Gehirns (26, 66, 67). Eine direkte Wirkung auf das Ödem selbst besteht nicht (1, 46, 59).

Qualitativ wirken alle Osmotherapeutika in unseren Versuchen ähnlich. In ihrer Wirkungsstärke vergleichbar sind Mannit 20 % und Glyzerin 10 %, bzw. Sorbit 40 % und Glyzerin 20 %, wobei die beiden ersteren insgesamt schwächer wirken als die beiden letzteren.

Die fehlende entwässernde Wirkung in der traumatisierten Hemisphäre zeigt der weiterhin erhöhte rechte Epiduraldruck. Wegen der gestörten Bluthirnschranke (39, 48) kann kein osmotisch wirksamer Gradient aufgebaut werden. Der Druck wird passiv über eine Volumenverminderung des nicht geschädigten Gehirnanteils mit noch intakter Bluthirnschranke gesenkt (28, 29, 46, 51).

Das EEG wird nur linksseitig nennenswert gebessert. Die Besserung wird erst deutlich bei erniedrigten Hirndrucken und bei hohen arteriellen Drucken. Mit Wiederansteigen des Hirndruckes und Abfall des arteriellen Druckes verschlechtert sich das EEG schnell wieder. Dies weist auf eine rein hämodynamische Ursache hin: Über eine Zunahme des Herzzeitvolumens mit Verbesserung der Mikrozirkulation und der Sauerstofftransportkapazität (31) wird die energetische Situation gebessert. In der geschädigten Hemisphäre wird die Mikrozirkulation nicht günstig beeinflußt (39). Dies erklärt die mangelhafte Wirkung der Osmotherapeutika auf das rechtsseitige EEG.

Die Effektivität der Osmotherapeutika auf den Hirndruck wird von den meisten Autoren anerkannt. Jedoch scheint die Wirksamkeit von der Höhe der Ausgangsdrucke, der initialen Plasmaosmolalität und der Osmolalität in der Zerebrospinalflüssigkeit abzuhängen (2, 39, 44, 56). Dies könnte die manchmal mangelhafte

Mannitwirkung in unseren Versuchen erklären: Bei niedriger Ausgangsosmolalität (280 mosm/kg) senkt Mannit den Hirndruck gut, bei höheren weniger gut. BECKER und VRIES (2) fanden eine längeranhaltende Drucksenkung mit Mannit nur bei Ausgangsosmolaritäten von unter 310 mosm/l. Bei hohen Osmolalitäten (ab 320 mosm/kg) soll die Bluthirnschranke durch Eröffnung von Endothelporen für Mannit durchlässig werden (20), Mannit scheint dann in der Zerebrospinalflüssigkeit zu kumulieren. Ein osmotisch wirksamer Gradient kann damit nicht mehr aufgebaut werden. Um diese Frage zu klären, wären vergleichende Messungen der Osmolalität im Plasma und der Zerebrospinalflüssigkeit sinnvoll.

Die fast gänzlich fehlende Mannitwirkung bei dem Tier der Abb. 6 erklärt sich dagegen durch den geringen Perfusionsdruck: Der intrakranielle Kreislauf war zum Zeitpunkt der Therapie schon erheblich gestört; Mannit konnte somit nicht zum Gehirn gelangen .

Das höherosmolare Sorbit kann schneller über eine rasche Erhöhung der Serumosmolalität einen Diffusionsgradienten aufbauen als Mannit (Höherprozentige Mannitlösungen sind in Lösung nicht stabil (31)). Dies erklärt die raschere Wirkung. Jedoch senkt auch Sorbit den Hirndruck nur passiv über eine Dehydrierung des nicht geschädigten Gehirns (46, 51). Nachteilig ist die raschere Metabolisierung des Sorbits in der Leber (31).

Die wesentliche Besserung des EEG nur über der nichttraumatisierten Hemisphäre bei Glyzerinanwendung läßt den Schluß zu, daß Glyzerin - wie die anderen Osmotherapeutika auch - nur das nicht geschädigte Gehirn

mit intakter Bluthirnschranke dehydriert (28, 29). Dies spricht gegen eine direkte trophisch-hirnstoffwechselfördernde Glyzerinwirkung, wie von GILSANZ et al. (22) und SLOVITER et al. (70) vermutet wird. Wegen der Gefahr der Hämolyse (6) und des akuten Nierenversagens (30) bei Glyzerinanwendung ist das ungefährlichere, gleich wirksame Mannit und Sorbit vorzuziehen.

5.3.2. Onkotherapie

Die Onkotherapeutika, wie z.B. Albumin, verbessern die Hämodynamik, wirken durch Verminderung der Blutviskosität der Hämokonzentration entgegen und erhöhen den kolloidosmotischen Druck (18, 26, 66). Da sie die Gefäßbahn nicht verlassen (18, 68), wirken sie als Plasmaexpander, vergrößern das zirkulierende Volumen und haben einen erheblichen Blutdruckanstieg zur Folge. Die große Diffusionsstrecke zur ödematösen Gliazelle im Hirnödem erklärt, daß in unseren Experimenten Albumin zu keiner onkotischen Hirndrucksenkung führt. Vielmehr bewirkt der Blutdruckanstieg wegen der Vasoparalyse im ödematösen Gehirn (27) einen weiteren Hirndruckanstieg. Durch Unterschreiten des kritischen Perfusionsdruckes kommt es zur Verschlechterung des EEG. Bei längerer Dauer sind diese EEG-Veränderungen irreversibel.

5.3.3. Diuresetherapie

Bei unseren Versuchen kommt es weder nach Einzelinjektionen noch nach hochdosierter Infusion von Furosemid zu einer hirndrucksenkenden Wirkung. Lediglich die Anstiegssteilheit nimmt nach Einzelinjektion gering ab. Eine Furosemid-Infusion in einem Verdünnungsvolumen (Ringer) führt sogar zu einem raschen ausgeprägten Hirndruckanstieg. Als Ursache dieses über der geschädigten Hemisphäre betonten Hirndruckanstieges ist der gleichzeitige Blutdruckanstieg zu vermuten. Infolge der Vasoparalyse (27) überträgt sich die arterielle Drucksteigerung auf den Hirndruck.

Die EEG-Power-Intensität zeigt keinerlei Besserung nach Furosemid; infolge der Hirndrucksteigerung zeigt sich vielmehr eine rapide Power-Intensitätsabnahme nach Furosemid-Infusion.

Zwar gibt HAYAKAWA (34) eine anhaltende Drucksenkung nach Furosemid (20 mg i.v.) an, doch lag bei seinen Patienten - es handelte sich größtenteils um peritumorale Hirnödeme - ein geringer Liquordruckanstieg (max 200 mmH_2O = 12 mmHg) vor. Gerade aber bei Patienten mit hohen Ausgangsdruckwerten (400 mmH_2O) ergab sich keine Änderung des mittleren Liquordruckes nach Furosemid-Injektion. HAYAKAWA bezweifelt deshalb die Furosemid Wirkung bei höheren Ausgangsdruckwerten, wie sie bei unseren Versuchen vorlagen. Auch THILMANN und ZEUMER (71) beschrieben bei ihren Patienten nach Furosemid-Infusion (250 mg in 500 ml Ringerlösung/die) eine klinische Befundbesserung mit Verkürzung der

Reaktionszeit, Nachlassen der subjektiven Beschwerden (z.B. Kopfschmerzen) und eine EEG-Besserung. Sie halten Furosemid für das "Mittel der Wahl" bei Hirndrucksteigerungen. In ihrer Untersuchung behandelten sie vorwiegend Hirntumorpatienten, die zum Zeitpunkt der Therapie noch ansprechbar waren. Infolge dieser relativ guten Ausgangslage kann hier am Vorliegen eines massiven Hirnödems mit schwerem Hirndruckanstieg gezweifelt werden. Hirndruckmessungen wurden nicht durchgeführt.

HARTMANN et al. (33) sehen keine oder nur eine geringe kurzdauernde Furosemid Wirkung. Sie behandelten Patienten mit supratentoriellen Tumoren, bei denen bei einem Ausgangsliquordruck von 45 - 53 mmHg ein massives Hirnödem wahrscheinlich ist. GOBIET (25) behandelte Patienten mit Schädelhirntrauma und Drucksteigerungen über 50 mmHg. Er gibt keinen wesentlichen Effekt nach Furosemid Gabe an. LONG et al. (51), die die Wirkung von Furosemid im Tierversuch mit vergleichbarer Technik untersuchten, beschreiben eine nur minimale Reduktion der Ödementwicklung nach Furosemid.

Die letztere, wie auch unsere Untersuchung können als Unterstützung der These gelten, daß die infolge der überschießenden Diurese (13) ausgeschiedene Flüssigkeit kaum aus dem ödematösen Gehirn, sondern aus anderen Körpergebieten stammt (66). Dabei verschlechtert sich die Kreislaufsituation und insbesondere die zerebrale Mikrozirkulation infolge Hämokonzentration und Exsikkose (13, 25). Die energetische Situation des Gehirns wird verschlechtert und das Hirnödem eher verstärkt.

5.3.4. Hyperventilation

Hyperventilation erzeugt über eine respiratorische Alkalose eine Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße in dem Gebiet, in dem die Autoregulation noch intakt ist (7). Bei noch niedrigen Hirndrucken wird der intrakranielle Druck gesenkt und die Blutzirkulation im geschädigten Gewebe durch Blutumverteilung gebessert (66).

Liegt der zerebrale Perfusionsdruck unter 50 mmHg, was bei höheren Hirndrucken der Fall ist, ist das Gehirn als diffus ischämisch geschädigt anzusehen (7). Die Autoregulation ist durch eine Gewebsazidose und Hypoxie in beiden Hemisphären gestört (66). Die geringe Drucksenkung zu Beginn der Hyperventilation erfolgt über eine vorübergehende Beeinflussung der Autoregulation aufgrund der Alkalisierung (73). Obwohl der Perfusionsdruck durch die Hyperventilation nur gering gesteigert wird, kommt es zu einer linksseitigen Besserung des EEG. Dies weist auf eine über die drucksenkende Wirkung der Hyperventilation hinausgehende Beeinflussung der Stoffwechselaktivität hin. Nach ZWETNOW (74) bewirkt die Hyperventilation eine kurzzeitige Beeinflussung der Autoregulation und nach WINSÖ (73) wird die Toleranz der Ganglienzellen gegenüber Hypoxie durch die Hyperventilation gesteigert. Die geringe Besserung des EEG über der rechten geschädigten Hemisphäre läßt sich mit einer fortgeschrittenen, durch die Hyperventilation nicht mehr beeinflußten Gefäßparalyse begründen. Eine Wirksamkeit des "inverse steal effects" (7) läßt sich im EEG nicht erkennen. Ungünstig kann sich der konstante arterielle Druckabfall bei Hyperventilation auswirken: Durch die akute Abnahme des Perfusionsdruckes kann das EEG rasch und irreversibel isoelektrisch werden.

6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Ein Kältetrauma von 5 Minuten Dauer und mit einer Temperatur von -72°C erzeugt ein reproduzierbares Hirnödem. Das in unseren Versuchen entwickelte Modell erscheint als experimentelles Hirnödem-Modell geeignet. Auswirkungen des Hirnödems auf Hirndruck und Neuronenaktivität können mit der beschriebenen Meßmethodik fortlaufend objektiv und differenziert erfaßt werden. Zusammenhänge zwischen Hirndruck und Neuronenaktivität können sichtbar gemacht, experimentelle Therapiewirkungen auf den Hirndruck und das EEG allein, bzw. auf beide zugleich können erfaßt werden.

Um die pathophysiologischen Vorgänge beim Hirnödem besser zu erforschen, wäre die Kombination der erarbeiteten Methodik mit Durchblutungsmessung des Gehirns und Metabolituntersuchungen im Liquor und Blut sinnvoll.

Auch im Klinikbereich ist ein Einsatz der Meßmethodik denkbar: Um den Druckaufnehmer zu implantieren, bedarf es wegen der Miniaturisierung nur eines geringen operativen Aufwandes. Notwendig sind lediglich eine Stichinzision der Haut und ein kleinkalibriges Bohrloch im Schädelknochen (19). Die Dura bleibt unbeschädigt, die Haut kann über der Implantationsstelle verschlossen werden. Die Infektionsgefahr ist aus den genannten Gründen verringert. Eine Implantation unter den Bedingungen einer Intensivstation ist somit möglich.

Wegen der Kleinheit der Druckaufnehmer ist zudem die Implantation mehrerer Druckaufnehmer und damit die Erfassung von Druckgradienten und die Ausbreitung eines Hirnödems möglich.

Auch eine fortlaufende EEG-Fourier-Analyse auf der Intensivstationist möglich. Hierfür stehen handliche Fourier-Analysatoren mit Mikroprozessoren zur Verfügung, die eine kontinuierliche on-line EEG-Analyse erlauben.

Eines der wesentlichen Probleme bei Hirnschädigungen ist die frühe Erkennung und exakte Behandlung der posttraumatischen Hirndruckerhöhung. Durch frühzeitige Druckaufnehmerimplantation kann das posttraumatische Hirnödem wesentlich früher erkannt werden als durch klinische Beobachtung allein. Dadurch kann der Patient einer früheren diagnostischen Abklärung und Behandlung zugeführt werden. Eine exakte Steuerung der Hirndrucksenkung anhand der Druckparameter und der EEG- Parameter ist möglich. Ferner können Therapiewirkungen zusätzlich zur klinischen Beobachtung objektiviert und differenziert überprüft werden.

Eine derartige Überwachung wurde jetzt in der Intensivstation der Neurochirurgischen Universitätsklinik Würzburg eingeführt (19).

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Katzen wurde nach Vorversuchen ein experimentelles Modell zur Erzeugung eines standardisierten Kältehirntraumas entwickelt.

Rechts parietal setzten wir ein ausgeprägtes Kältehirntrauma und maßen fortlaufend den Ventrikeldruck, den Epiduraldruck über der Läsion und über der Gegenhemisphäre mit neu entwickelten Druckaufnehmern. Gleichzeitig wurden zentralvenöser und arterieller Druck aufgezeichnet, die Herzfrequenz und die Plasmaosmolalität während der Therapie gemessen.

Das EEG leiteten wir beidseits bipolar fronto-occipital ab und werteten es mit einem Rechner kontinuierlich aus (FFT). Hirndruckverlauf und EEG-Aktivität konnten vor und nach dem Trauma und der Therapie anschaulich gegenübergestellt werden.

Nach dem Trauma steigt der intrakranielle Druck rasch und progredient an. Die größte Anstiegssteilheit zeigt der Epiduraldruck über der traumatisierten Hemisphäre. Gegenüber dem kontralateralen Epiduraldruck und dem Ventrikeldruck entstehen Druckgradienten. Die EEG-Power-Intensität nimmt nach dem Trauma über der geschädigten Hemisphäre rasch ab, bei steigendem Hirndruck auch über der Gegenseite. Erreicht der Hirndruck den arteriellen Blutdruck, wird das EEG rasch und irreversibel isoelektrisch.

Der arterielle und venöse Blutdruck sowie die Herzfrequenz werden durch das Kältehirntrauma nicht wesentlich beeinflußt.

Mannit 20 % und Glyzerin 10 % senken den Ventrikel- und Epiduraldruck über der nicht geschädigten Hemisphäre etwa um die Hälfte, der Epiduraldruck über der geschädigten Hemisphäre bleibt dagegen deutlich erhöht. Die Mannitwirkung ist nur bei normalen Serumosmolalitäten vorhanden. Sorbit 40 % normalisiert dagegen sowohl den Epiduraldruck über der Traumaseite als auch über der Gegenhemisphäre. Glyzerin 20 % wirkt etwas schwächer als Sorbit 40 %.

Die EEG-Power-Intensitäten werden durch die genannten Osmotherapeutika nur über der nicht geschädigten Hemisphäre gebessert.

Albumin 20 % als Onkotherapeutikum bewirkt durch Zunahme des arteriellen Druckes einen deutlichen Hirndruckanstieg. Die EEG-Power-Intensität nimmt mit der Hirndruckzunahme rasch ab.

Furosemid senkt weder als Einzelinjektion noch als Infusion den Hirndruck. Ein nennenswerter Einfluß auf das EEG ist nicht vorhanden.

Hyperventilation senkt nur im frühen Traumastadium und nur über der nicht geschädigten Hemisphäre den Hirndruck. Der Hirndruck steigt direkt nach Beendigung der Hyperventilation steil an. Eine EEG-Besserung tritt dabei nur kurzzeitig auf. Eine Hyperventilation bei fortgeschrittenem Ödemstadium und hohem intrakraniellem Druck führt zu keiner Drucksenkung, dagegen zu einer sofortigen EEG-Verschlechterung.

Das in unseren Versuchen entwickelte Modell ist zur Erzeugung eines standardisierten Kältehirnödems geeignet. Eine neu entwickelte Meßmethodik erlaubt eine kontinuierliche Registrierung der Ödementwicklung. Therapiewirkungen auf den Hirndruck und das EEG können objektiv und differenziert dargestellt werden. Das Prinzip der Meßmethodik ist in die Klinik übertragbar (Intensivstation).

8. LITERATUR

1 BAETHMANN, A., W. LANKSCH, P. SCHMIEDEK
Formation and Treatment of Cerebral Edema.
Neurochirurgia 17 (1974) 37-47

2 BECKER, D.P., J.K. VRIES
The Allevation of Increased Intracranial Pressure by the Chronic Administration of Osmotic Agents.
In: Intracranial Pressure (eds. M. BROCK and H. DIETZ), Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1972) 309-315

3 BEKS, J.W.F., C.A. ter WEEME, E.J. EBELS
Alterations in the intraventricular pressure in cats after cold induced edema.
In: Brain Edema (eds. J. KLATZO and F. SEITELBERGER) Wien-New York: Springer (1967) 564-658

4 BEN-SHMUEL, A.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das im Marklager lokalisierte Hirnödem.
Z. Zellforschung 64 (1964) 523-532

5 BRENDEL, W., H.J. REULEN
Die experimentelle Erforschung des Hirnödems.
In: Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt im Liquor und Nervensystem (Hsg. G. KIENLE) Stuttgart: Thieme (1967) 207-214

6 CANTORE, G., B. GUIDETTI, M. VIRNO
Oral Glycerol for the Reduction of Intracranial Pressure.
J. Neurosurg. 21 (1964) 278-283

7 CHRISTENSEN, S., O.B. PAULSON, J. OLESEN, S.C. ALEXANDER E. SKINHØJ, W.H. DAM, N.A. LASSEN
Cerebral Apoplexy (Stroke) Treated with or without Prolonged Artificial Hyperventilation. 1. Cerebral Circulation, Clinical Course, and Cause of Death.
Stroke 4 (1973) 568-619

8 CLASEN, R.A., P.M. COOKE, S. PANDOLFI, G. CARNECKI G. BRYAR
Hypertonic Urea in Experimental Cerebral Edema.
Arch. Neurol. 12 (1965) 424-434

9 CLASEN, R.A., R.R. PROUTY, W.G. BINGHAM, F.A. MARTIN G.M. HASS
Treatment of Experimental Cerebral Edema with Intravenous Hypertonic Glucose, Albumin, and Dextran.
Surg. Gyn. Obst. 104 (1957) 591-606

10 COOLEY, J.W., J.W. TURKEY
An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series.
Meth. of Comput. 19 (1965) 297-301

11 COOPER, R., J.W. OSSELTON, J.C. SHAW
EEG technology 2nd edition
Butterworth, London 1974

12 CUSHING, H.
Physiologische und anatomische Beobachtungen über den Einfluß von Hirn-Kompression auf den intrakraniellen Kreislauf und über einige hiermit verwandte Erscheinungen.
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 9 (1902) 733-808

13 DIEMATH, H.
Zur Behandlung des traumatischen Hirnödems.
Z. Allgemeinmedizin 19 (1975) 869-871

14 DIETRICH, K., M. GAAB, O.E. KNOBLICH, J. SCHUPP, B. OTT
A new miniaturized system for monitoring the epidural pressure in children and adults.
Neuropädiatrie 8 (1977) 21-28

15 DOLCE, G., H. KÜNKEL (Hsg.)
CEAN. Computerized EEG analysis.
Stuttgart: Fischer 1975

16 FEIGIN, I., G.N. BUDZILOVICH
Edema of the cortical grey matter of the human cerebrum.
J. Neuropath. 35 (1976) 53-62

17 FRENCH, L.A.
The use of steroids in the treatment of cerebral edema.
Bull. N.Y. Acad. Med. 42 (1966) 301-311

18 FURHMEISTER, U., S. BERNDT
Pathophysiologie, Klinik und Therapie des Hirnödems.
Dtsch. Ärztebl. 73 (1976) 1601-1607

19 GAAB, M., O.E. KNOBLICH, K. DIETRICH, P. GRUSS
Miniaturized Methods of Monitoring Intracranial Pressure in Craniocerebral Trauma Before and After Operation.
In: Advances in Neurosurgery 5 (eds. R.A. FROWEIN, O. WILEKE, A. KARIMI-NEJAD, M. BROCK, M. KLINGER)
Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1978) 5-11

20 GAAB, M., K.W. PFLUGHAUPT, M. RATZKA, P. GRUSS
Critical Intracranial Effects of Osmotherapy.
In: Advances in Neurosurgery 6 (eds. P. WÜLLENWEBER, H. WENKER, M. BROCK, M. KLINGER)
Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1978) 193-205

21 GÄNSHIRT, H. (Hsg.)
Der Hirnkreislauf. Physiologie, Pathologie, Klinik.
Stuttgart: Thieme 1972

22 GILSANZ, V., J.L. REBOLLAR, J. BUENCUERPO, M.T. CHANTRES
Controlled trial of glycerol versus dexamethasone in the treatment of cerebral edema in acute cerebral infarction.
Lancet (1975) 1049-1051

23 GIRKE, W., V. LIESKE
Pathophysilogie und Therapie des Hirnödems.
Med. Klin. 69 (1974) 1-11

24 GLEICHMANN, U., H.D. INGVAR, N.A. LASSEN, D.W. LÜBBERS B.K. SIESJÖ, G. THEWS
Regional cerebral cortical metabolic rate of oxygen and cabon dioxide, related to the EEG in the anesthetized dog.
Acta physiol. scand. 55 (1962) 82-94

25 GOBIET, W.
Die Behandlung des akuten traumatischen Hirnödems.
Notfallmedizin 2 (1976) 96-103

26 GOFFERJE, H., H. LANDGRAF, W. SCHWERIN, K. SCHULTIS
Zur Osmo-Onkotherapie bei Hirnödem.
Infusionstherapie 2 (1975) 355-358

27 GROTE, J., R. SCHUBERT, W. SCHAAF, H.J. REULEN, Th. WALLENFANG
The influence of brain edema on regional cerebral blood flow and regional vascular reactivity.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 343 (1973) R 28

28 GUISADO, R., A.I. ARIEFF
Glycerol in cerebral edema.
Lancet (1975) 183

29 GUISADO, R., A.I. ARIEFF, G. MASSRY
Effects of glycerol administration on experimental brain edema.
Neurology 26 (1976) 69-75

30 HÄGNEVIK, K., E. GORDON, L.E. LINS, S. WILHELMSSON, D. FORSTER
Glycerol-induced hemolysis with hemoglobinuria and acute renal failure.
Lancet I (1974) 75-77

31 HALMAGYI, M.
Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch Osmotherapeutika.
Anaesthesiology and Resuscitation 46
Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1970)

32 HAMER, J., S. HOYER, H. STOECKEL, E. ALBERTI, F. WEINHARDT
Cerebral blood flow and cerebral metabolism in acute increase of intracranial pressure.
Acta Neurochir. 28 (1973) 95-110

33 HARTMANN, A., E. ALBERTIE, H.J. SCHÜTZ, F. SCHRECKENSBERGER
Die Wirkung von Furosemid und Dexamethason auf den Liquordruck beim Hirntumor.
Med. Welt 27 (1976) 884-886

34 HAYAKAWA, I.
Klinische Untersuchungen über ein neues Hirndruckminderungsmittel.
Zbl. Neurochir. 28 (1967) 17-25

35 HEKMATPANAH, J.
Irreversible damage and cerebral death in increased intracranial pressure.
In: Intracranial Pressure (eds. M. BROCK and H. DIETZ) Berlin-Heidelberg- New York: Springer (1972) 149-155

36 JÄHRIG, K.
Hirnödem bei Kindern. Pathogenese, Diagnostik, Therapie.
Zschr. ärzt. Fortbild. 66 (1972) 9-19

37 JENNETT, B.
Brain swelling - Edema or engorgement?
Symposium on brain edema. Rotterdam 1978

38 KLATZO, I.
Neuropathological aspects of brain edema.
J. Neuropath. exp. Neurol. 26 (1967) 1-14

39 KLATZO, I.
Pathophysiological aspects of brain edema.
In: Steroids and Brain Edema (eds. H.J. REULEN and K. SCHÜRMANN) Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1972) 1-8

40 KLATZO, I.
Pathophysiology of Brain Edema: Pathological Aspects.
In: Advances in Neurosurgery (eds. K. SCHÜRMANN, M. BROCK, H.J. REULEN, D. VORTH)
Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) 1-4

41 KLATZO, I., H. WISNIEWSKI, O. STEINWALL, E. STREICHER
Dynamics of Cold Injury Edema.
In: Brain Edema (eds. J. KLATZO and F. SEITELBERGER)
Wien-New York: Springer (1967) 554-563

42 KALUZA, J.
Experimental brain edema. Comparison of the brain wound and cryogenic necrosis.
Acta med. pol. 12 (1971) 487-501

43 KRUPP, P.
Cerebrale Durchblutung und elektrische Hirnaktivität.
Basel-Stuttgart: Schwabe Verlag 1966

44 KÜHNER, A., B. ROQUEFEUIL, E. VIGUE, Ph. FREREBENU
E. PERAZ-DOMINGUEZ, M. BAZIN, J.M. PRIVAT, C. GROS
The influence of high and low dosages of mannitol 25 % in the therapy of cerebral edema. Comparative study with monitoring of intraventricular pressure.
In: Advances in Neurosurgery (eds. K. SCHÜRMANN, M. BROCK, H.J. REULEN, D. VORTH)
Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) 81-91

45 KÜNKEL, H.
Die Spektraldarstellung des EEG
Z. EEG-EMG 3 (1972) 15-34

46 LANDOLT, A.M.
Das Hirnödem.
Ther. Umschau 30 (1973) 591-596

47 LANGFITT, T.W., J.D. WEINSTEIN, N.F. KASSELL
Cerebral vasomotor Paralysis produced by intracranial hypertension.
Neurology 15 (1965) 622- 641

48 LEE, J.C., L. BAKAY
Ultrastructural Changes in the edematous central nervous system. II. Cold-induced edema.
Arch. Neurol. 14 (1966) 36-48

49 LEE, J.C., L. BAKAY
Electron microscopic studies on experimental brain edema.
In: Brain Edema (eds. J. KLATZO and F. SEITELBERGER)
Wien-New York: Springer (1967) 590-597

50 LONG, D.M., R.E. MAXWELL, L.A. FRENCH
The effects of glucosteroids upon experimental brain edema.
In: Steroids and Brain Edema (eds. H.J. REULEN and K. SCHÜRMANN) Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1972) 65-67

51 LONG, D.M., R.E. MAXWELL, K.S. CHOI, H.O. COLE, L.A. FRENCH
Multiple therapeutic approaches in the treatment of brain edema induced by a standard cold lesion.
In: Steroids and Brain Edema (eds. H.J. REULEN and K. SCHÜRMANN) Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1972) 87-94

52 MEINIG, G., H.J. REULEN, C. SIMON, A. HAJIDIMOS, K. SCHÜRMANN
Cerebrale Vasoparalyse, arterielle Hypertension und Hirnödem.
J. Neurol. 211 (1975) 25-38

53 PALLESKE, H., H. D. HERRMANN, G. KREMER
Verlaufsuntersuchungen über Veränderungen des Elektrolyt- und Wassergehaltes des Gehirns im experimentellen Hirnödem und deren therapeutische Beeinflußbarkeit durch Dexamethason.
Zbl. Neurochir. 31 (1970) 31-38

54 PAPPIUS, H.M.
Effects of steroids on cold injury edema.
In: Steroids and Brain Edema (eds. H.J. REULEN and K. SCHÜRMANN) Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1972) 178-184

55 PETERS, G.
Hirnschwellung und Hirnödem.
In: Klinische Neuropathologie, 2. Auflage
Stuttgart: Thieme (1970) 178-184

56 PRILL, A., E. VOLLES, W. DAHLMANN
Stabilization and disturbance of osmoregulation
in the cerebrospinal fluid.
In: Intracranial pressure (eds. M. BROCK and
H. DIETZ) Berlin-Heidelberg-New York:
Springer (1972) 303-308

57 PRÜLL, G.
Elektroenzephalographische Diagnostik und
Überwachung auf Intensivstationen.
Z. EEG-EMG 7 (1976) 122-132

58 PRÜLL, G., Th. BEIGEL, R. SCINK
Elektroenzephalographische Verlaufsuntersuchungen
bei tierexperimentellen Hirninfarkten.
ZZ. EEG-EMG 7 (1976) 177-188

59 REULEN, H.J.
Die konservativen Maßnahmen bei der akuten
intrakraniellen Drucksteigerung.
Langenbecks Arch. Chir. 327 (1970) 962-967

60 REULEN, H.J., F. MEDZIHRADSHY, R. ENZENBACH,
F. MARGUTH, W. BRENDEL
Electrolyts, fluids, and energy metabolism
in human cerebral edema.
Arch. Neurol. 21 (1969) 517-525

61 REINOSO-SUAREZ, F.
Topographischer Hirnatlas der Katze.
Darmstadt: E. Merck AG (1961)

62 REMOND, A.
Review of various methods of EEG analysis.
In: Handbook of Electroencephalogr. Clin.
Neurophysiol. Vol. V A (ed. A. REMOND)
Amsterdam: Elsevier (1973) 5-32

63 RICKENBACHER, J.
Submikroskopischer Bau der Hirngefäße
In: Der Hirnkreislauf (Hsg. H. GÄNASHIRT)
Stuttgart: Thieme (1972) 42-44

64 SCHALTENBRAND, G.
Die Nervenkrankheiten
Stuttgart: Thieme 1951

65 SCHETTINI, A., J. MAHIG, G. MORESHEAD
Influence of cerebral vascular factors on
brain-relative stiffness.
In: Intracranial Pressure (eds. M. BROCK and
H. DIETZ) Berlin-Heidelberg-New York:
Springer (1972) 27-32

66 SCHMIDT, K.
Hirndurchblutung bei intrakranieller Druck-
steigerung und beim Hirnödem.
In: Der Hirnkreislauf (Hsg. H. GÄNSHIRT)
Stuttgart: Thieme (1972) 715-729

67 SCHMIDT, K., R. EIFE
Zum Verhalten des Elektroenzephalogramms nach Osmo-Onkotherapie beim Hirndruck und Hirnödem.
Acta Neurochir. 17 (1968) 71-102

68 SCHMIDT, K., H. SCHMALZ
Zur Blutvolumenänderung nach Osmo-Onkotherapie.
Anaesthesist 16 (1967) 201-204

69 SHIMODA, A.
Elektronenoptische Untersuchungen über den perivaskulären Aufbau des Gehirns unter Berücksichtigung der Veränderungen bei Hirnödem und Hirnschwellung.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 183 (1961) 78-98

70 SLOVITER, H.A., P. SHIMKIN, K. SUHURA
Glycerol as a substrate for brain metabolism.
Nature 210 (1966) 1334-1336

71 THILMANN, J., H. ZEUMER
Untersuchungen zur Behandlung des Hirnödems mit hohen Dosen Furosemid.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 932-935

72 WASSMANN, H., K.H. HOLBACH, P. BERTSCH
Die Anwendung der EEG-Intervall-Amplituden-Analyse bei der Behandlung von Hirnarterienverschlüssen und der hyperbaren Oxygenation.
In: Quantitative Analysis of the EEG (eds. M. MATAJCEK, G.K. SCHENK)
Proceedings of the 2 nd Symposium of the Study Group for EEG-Methodology, Joigny sur Vevey (1975)

73 WINSÖ, I.
Cerebral blood flow at hyperventilation.
Thesis. Glanders Göteborg Sweden (1971)

74 ZWETNOW, N.N., A. KJÄLQUIST, B.K. SIESJÖ
Cerebral blood flow in intracranial hypertension related to tissue hypoxia and to acidosis in cerebral extracellular fluids.
Progr. Brain Res. 30 (1968) 87

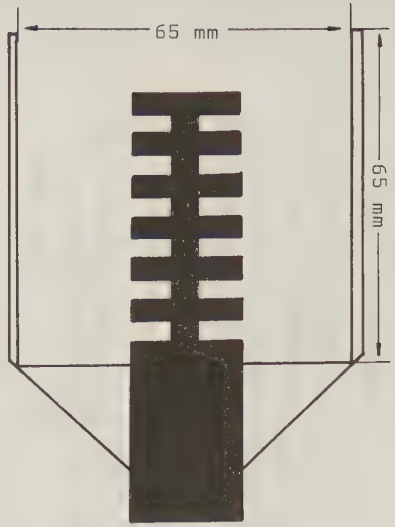

Abb. 1 a: Schnitt durch das Kühlgefäß. Becher aus Poyäthylen, Kühlstempel und Kühlrippen aus Kupfer.

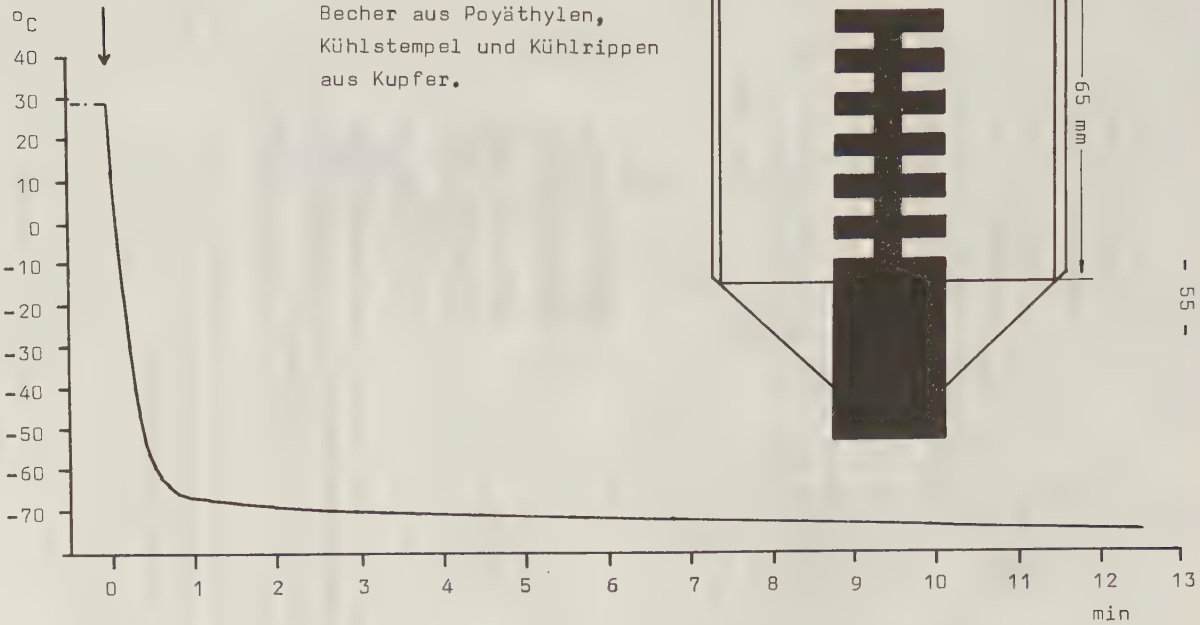

Abb. 1 b: Temperaturverlauf an der Spitze des Kühlstempels nach Einfüllen von Azeton und Trockeneis in das Kühlgefäß (Pfeil). Messung durch Thermoelement in Quecksilber an der Kühlspitze.

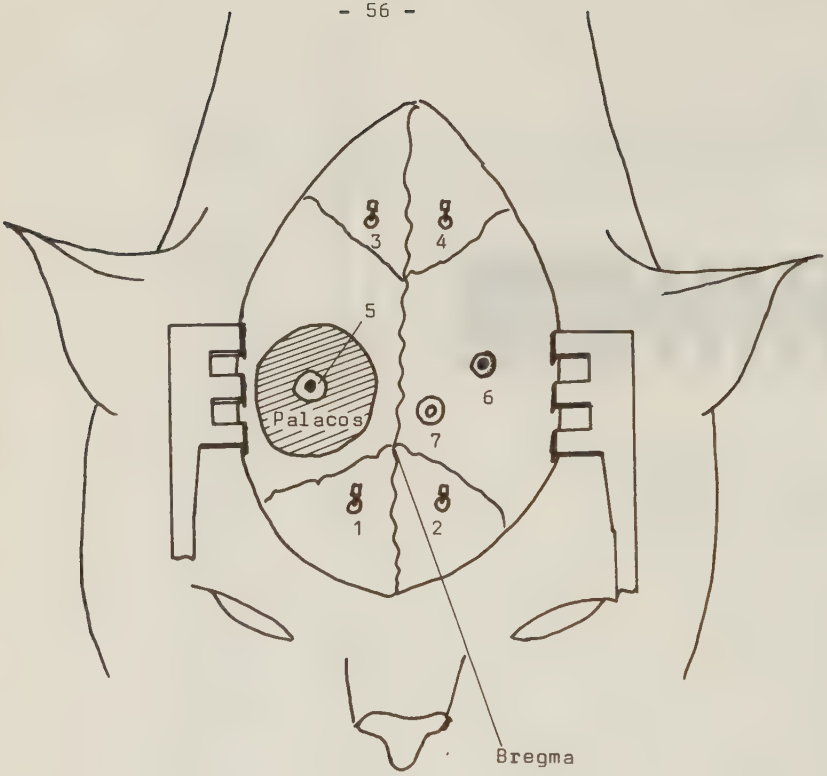

Abb. 2: Ableitung der registrierten Parameter.
Schematische Ansicht des Operationssitus
Deckung des Trepanationsdefektes mit
Palacos Plastik (schraffiert)

1 - 4 EEG-Elektroden in Hohlschrauben
5 rechte Epiduraldruckmeßkapsel
6 linke Epiduraldruckmeßkapsel
7 Ventrikeldruckmessung

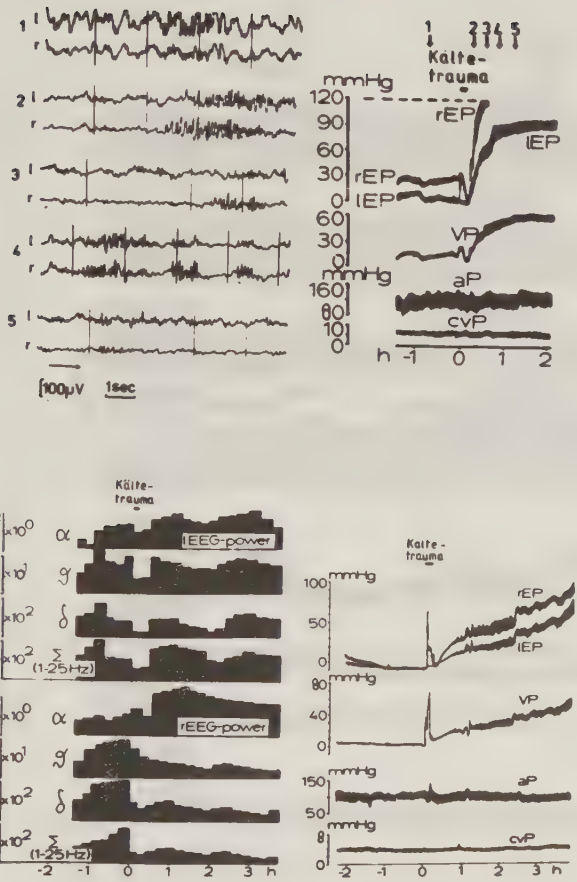

Abb. 3: Verlauf von ICP und EEG bei Kältetrauma

a) Fortlaufende ICP-Registrierung und Intervall-EEG-Papierschreibung; eine kontinuierliche, vergleichende Auswertung ist nicht möglich.

b) Fortlaufende EEG-Rechner-Auswertung. Ein kontinuierlicher Vergleich zwischen ICP- und EEG-Verlauf und eine quantitative Aussage ich möglich.

Beschriftung siehe Abb. 4

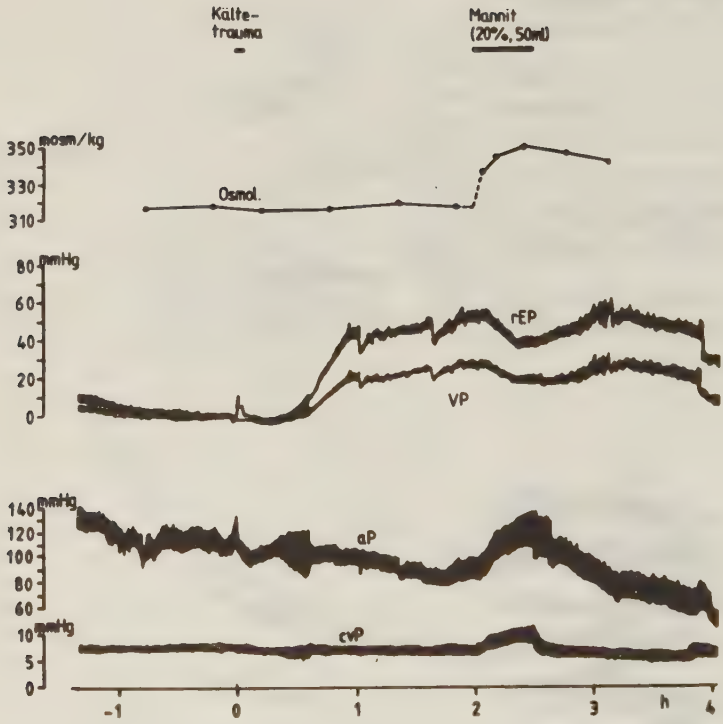

Abb. 4: Osmotherapie mit Mannit 20 %.
Nach Infusion Senkung der Hirndrucke mit Latenz, bei Anstieg der Blutdruckwerte durch Blutvolumenzunahme Zunahme der Hirndrucke und Absinken der Blutdrucke nach Infusion.

Osmol. = Osmolalität des Plasmas
rEP = rechter Epiduraldruck
lEP = Linker Epiduraldruck
VP = Ventrikeldruck
aP = arterieller Blutdruck
cvP = zentralvenöser Blutdruck

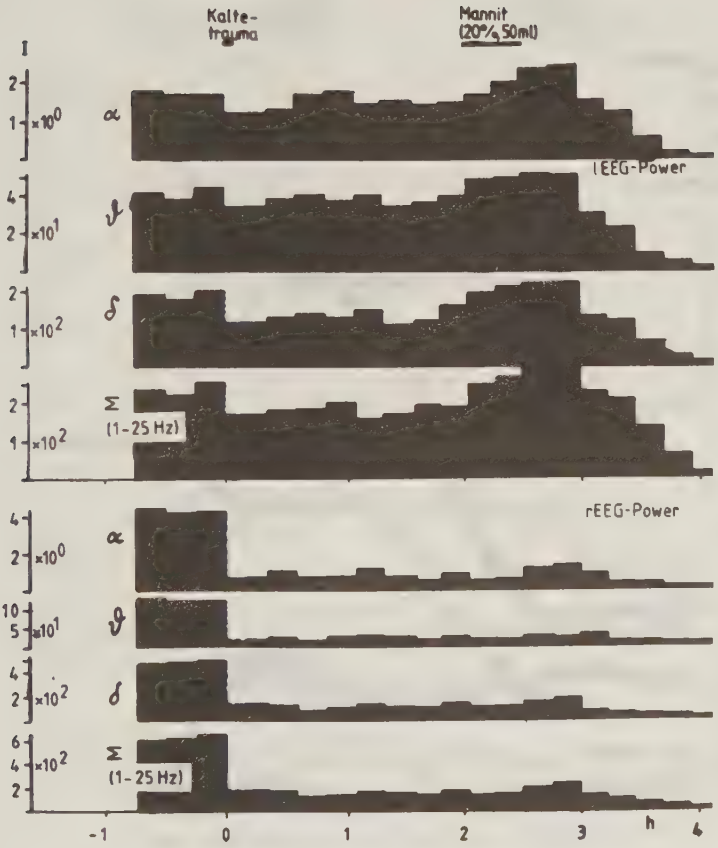

Abb. 5: EEG-Power-Intensitäten unter Mannit-Therapie. Bei Mannit-Therapie nur links-hemisphärische Besserung, die Infusion nur kurz überdauernd. Gleiches Tier wie Abb. 4

I = Intensität

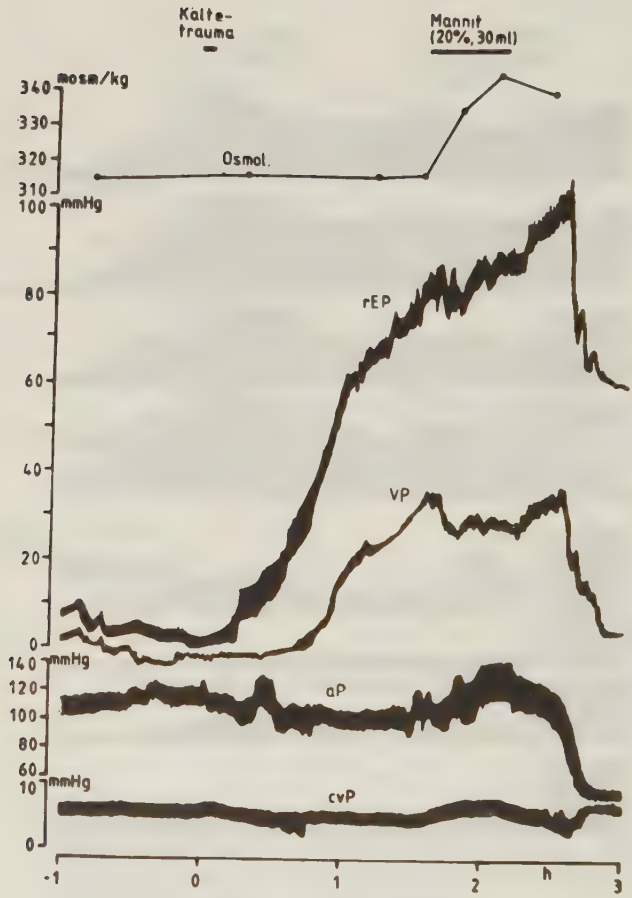

Abb. 6: Therapie mit Mannit 20 %.
Lediglich geringe initiale Senkung der Hirndrucke, vor allem des Ventrikeldruckes. Während der Infusion weiterer Anstieg. Erst bei Abfall des arteriellen Druckes Abnahme der Hirndrucke.

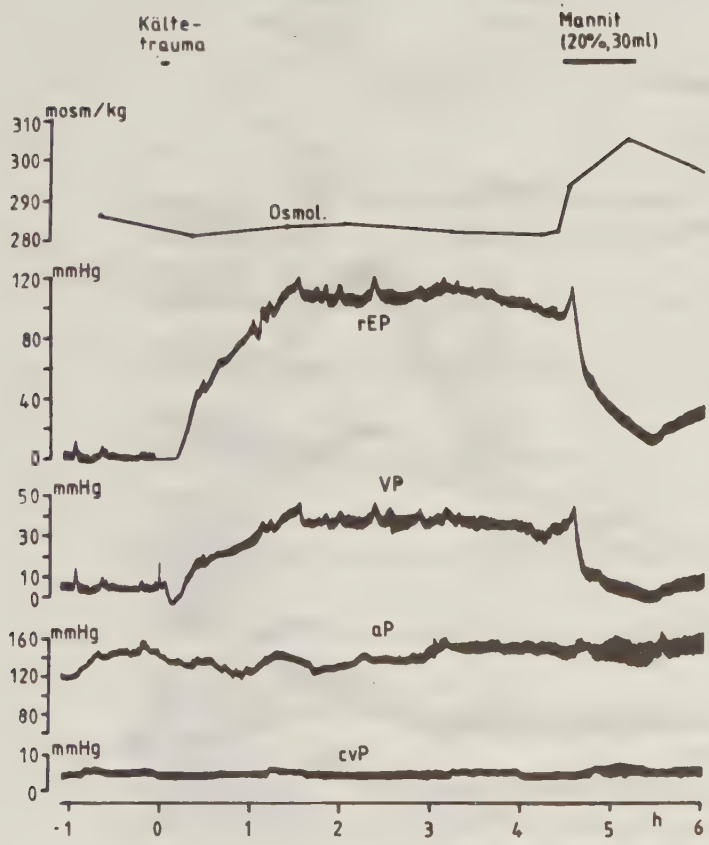

Abb. 7: Therapie mit Mannit 20 %. Starke Senkung der Hirndrucke, fast bis auf Normalwerte. Wiederanstieg der Hirndrucke nach Infusionsende.

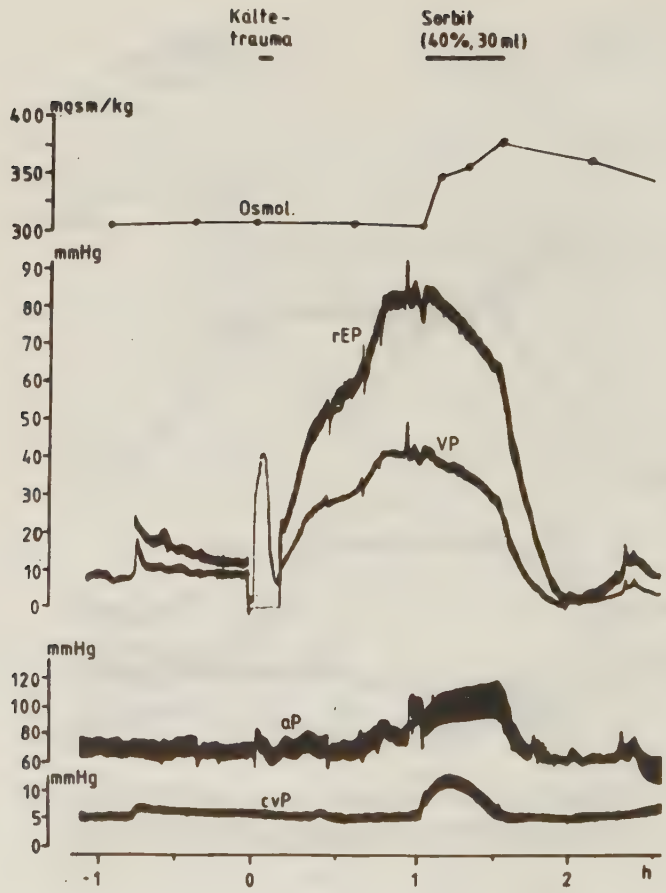

Abb. 8: Osmotherapie mit Sorbit 40 %.
Rascher Abfall des besonders im Bereich des Traumas erhöhten Hirndruckes (rEP). Nach Infusionsende mit Abnahme des arteriellen und venösen Druckes weitere Hirndrucksenkung bis unter Ausgangsniveau.

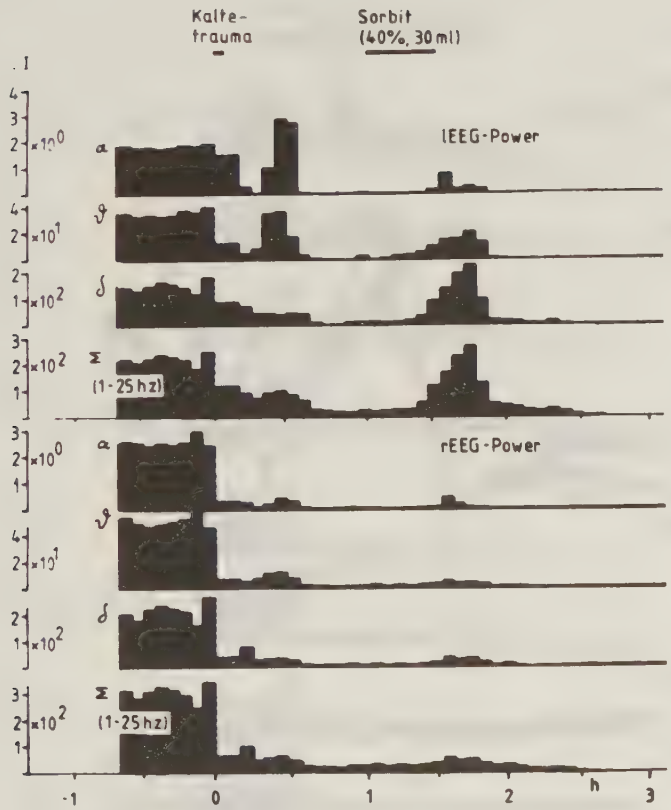

Abb. 9: EEG-Power-Intensitäten unter Sorbit-Infusion. EEG-Erholung unter Sorbit-Infusion mit sinkendem Hirndruck und zunehmendem arteriellen Druck. Nach Infusionsende bei abnehmendem arteriellen Druck und normalen Hirndrucken EEG-Verschlechterung.
Gleiches Tier wie Abb. 8

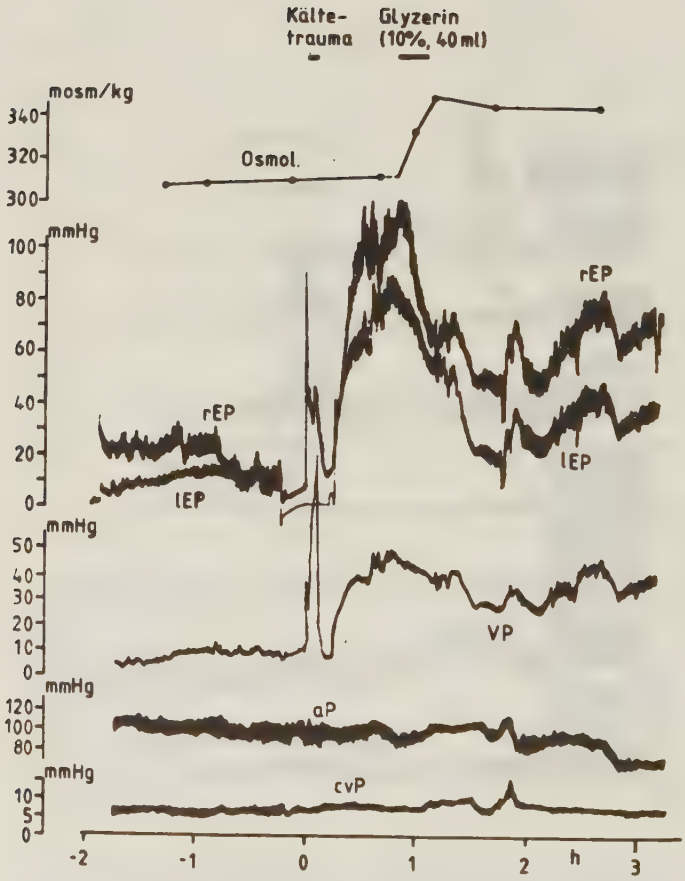

Abb. 10: Infusion von Glyzerin 10 %. Mäßige Senkung des Epidural- und Ventrikeldruckes. Wiederanstieg 30 Minuten nach Infusionsende.

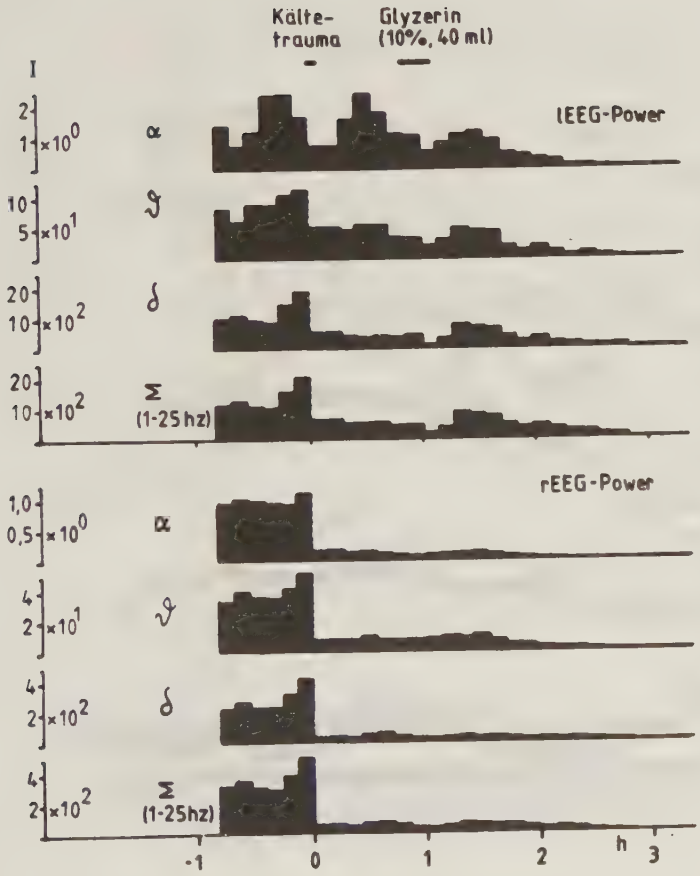

Abb. 11: EEG-Power-Intensitäten bei Glyzerin 10 % Infusion.
Geringe Besserung nur linkshemisphärisch, nach Infusionsende rasch abklingend.
Gleiches Tier wie Abb. 10

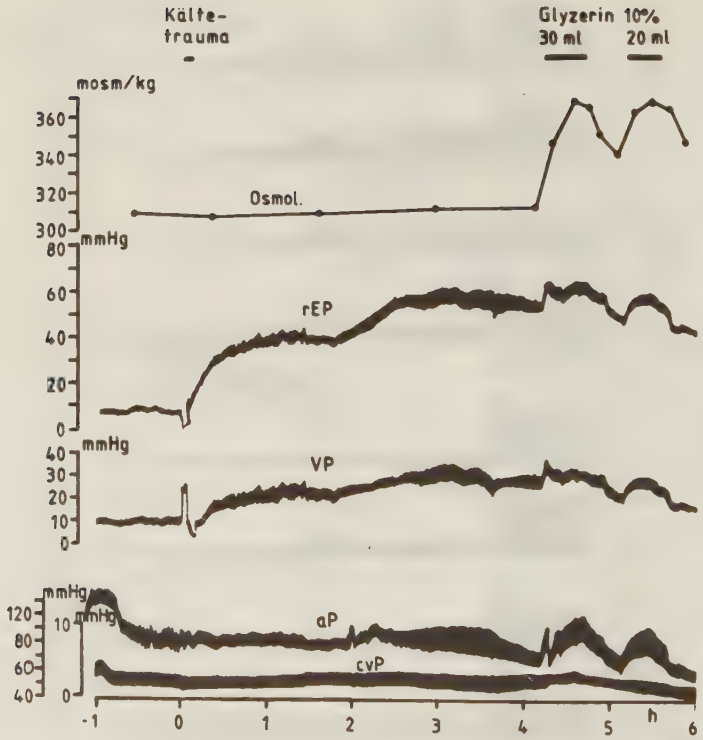

Abb. 12: Glyzerin 10 % Therapie.
Lediglich geringe Hirndrucksenkung nach Infusionsende. Anstieg des arteriellen Druckes durch die Infusion. Hirndrucke folgen passiv dem Blutdruck.

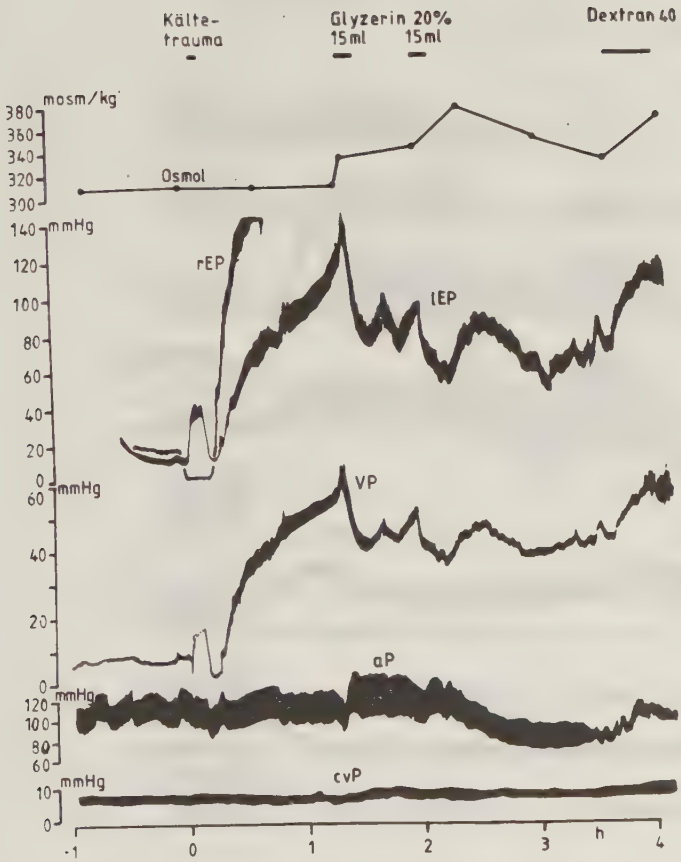

Abb. 13: Therapie mit Glyzerin 20 %.
Stärkere Senkung der Hirndrucke als nach Glyzerin 10 %. Der rechte Epiduraldruck überschreitet vor der Therapie den eingestellten Druckmeßbereich (140 mmHg). Weitere Hirndrucksenkung bei Abfall des arteriellen Blutdruckes.

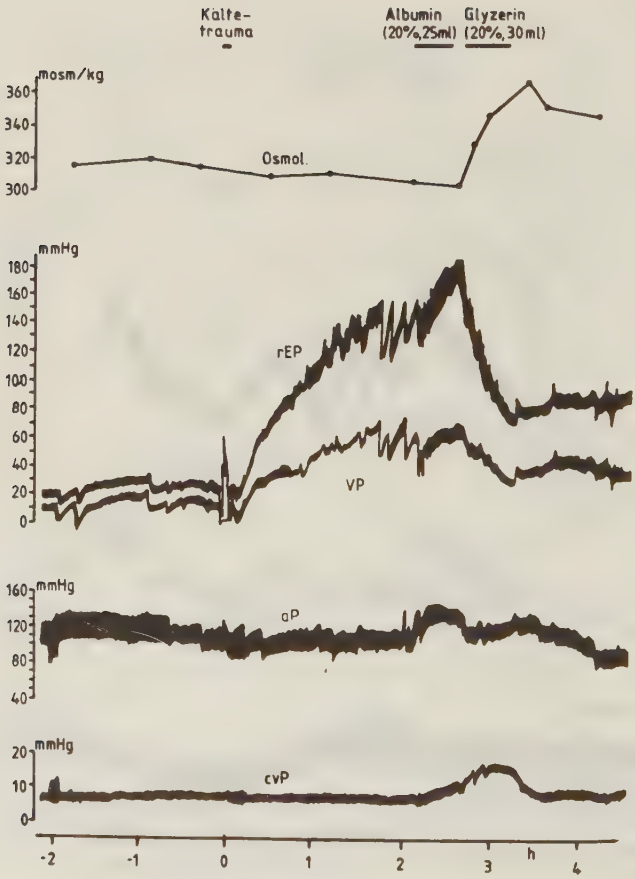

Abb. 14: Therapie mit Albumin, anschließend Glyzerin 20 %. Hirndruckerhöhung und Erhöhung des arteriellen Blutdruckes unter Albumin. Druckabfall erst durch Glyzerin 20 % Therapie.

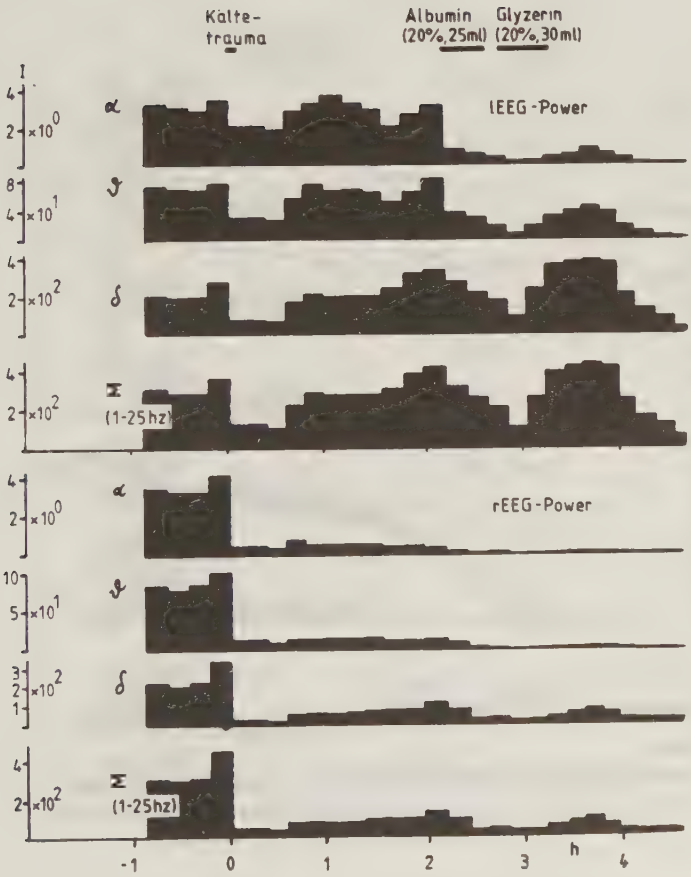

Abb. 15: EEG-Power-Intensitäten unter Albumin- und Glyzerin-Infusion.
EEG-Verschlechterung unter Albumin. Unter Glyzerin 20 % nur über der nicht geschädigten Hemisphäre EEG-Besserung.
Gleiches Tier wie Abb. 14

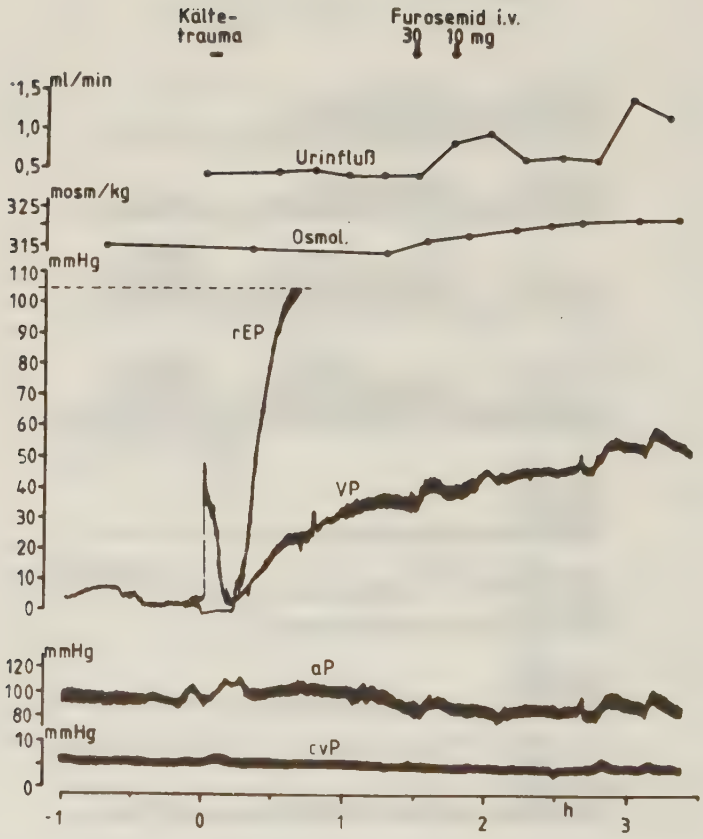

Abb. 16: Hirndruckverlauf im Kältehirnödem nach Furosemid-Injektion.
Meßgrenze des Epiduraldruckaufnehmers (105 mmHg) überschritten. Injektion von Furosemid senkt den Ventrikeldruck trotz deutlicher Diuresesteigerung nicht.

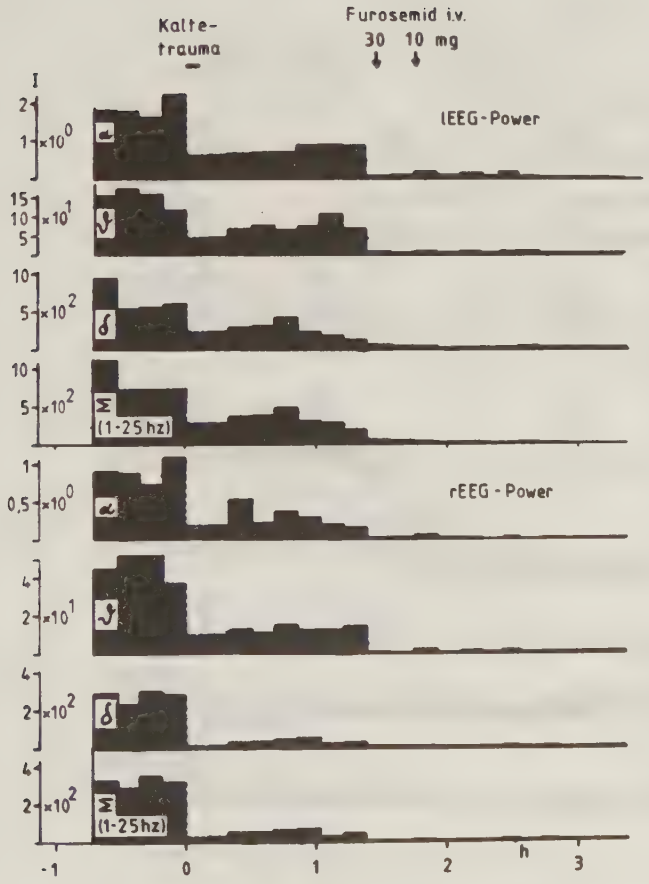

Abb. 17: EEG-Power-Intensitäten unter Furosemid-Injektion. Gleiches Tier wie Abb. 16. Furosemid führt zu keiner Besserung der nach dem Trauma erniedrigten Power-Intensitäten, auch der weitere Verlauf bleibt unbeeinflußt.

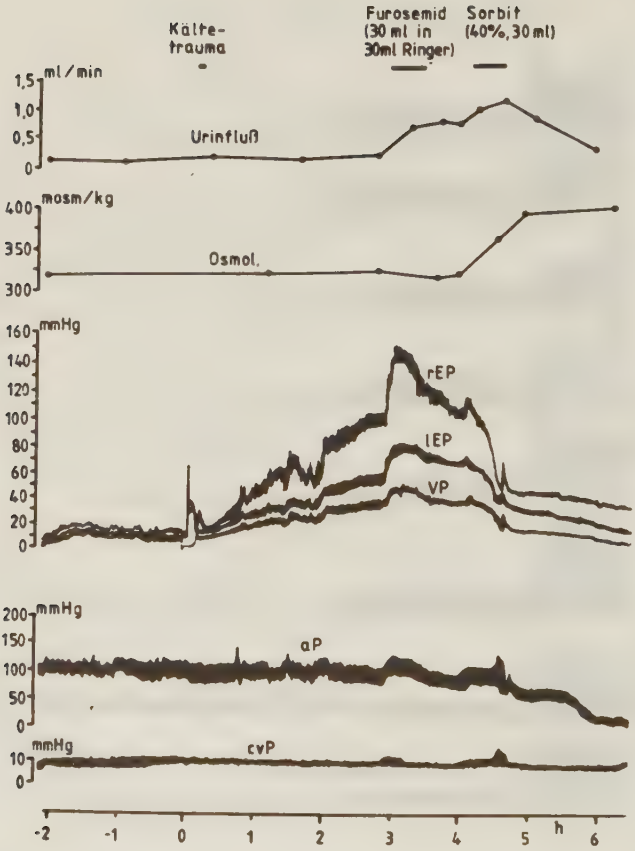

Abb. 18: Hirndruckverlauf unter Furosemid-Infusion und anschließender Sorbit-Therapie. Die Furosemid-Infusion steigert alle Hirndrucke bei gleichzeitiger Zunahme des arteriellen Druckes. Sorbit senkt die Hirndrucke rasch.

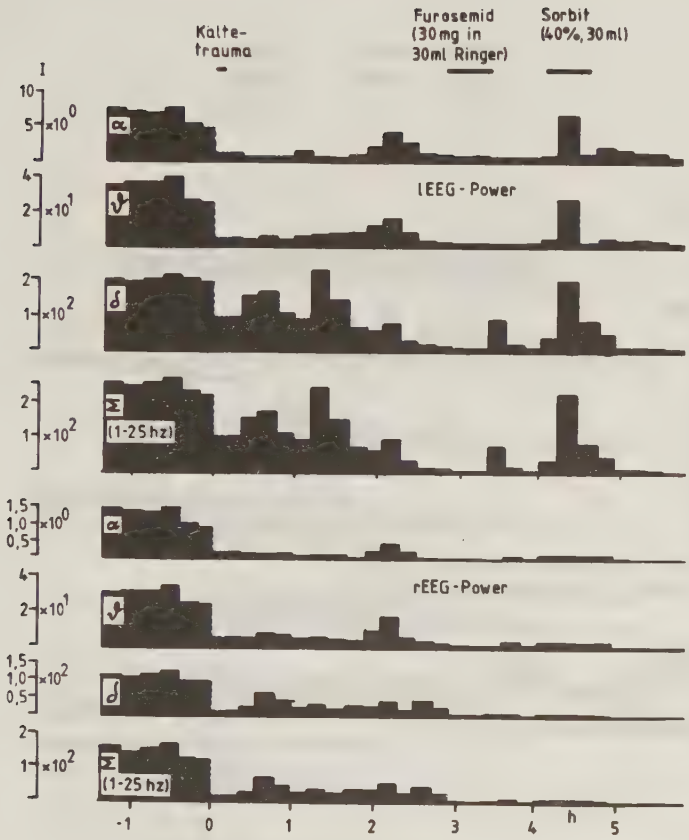

Abb. 19: EEG-Power-Intensitäten unter Furosemid-Infusion. und anschließender Sorbit-Therapie.
Unter Furosemid rasche weitere Verschlechterung der EEG-Power, lediglich links kurzzeitige Erholung nach der Infusion. Unter Sorbit deutliche linksseitige EEG-Besserung.
Gleiches Tier wie Abb. 18.

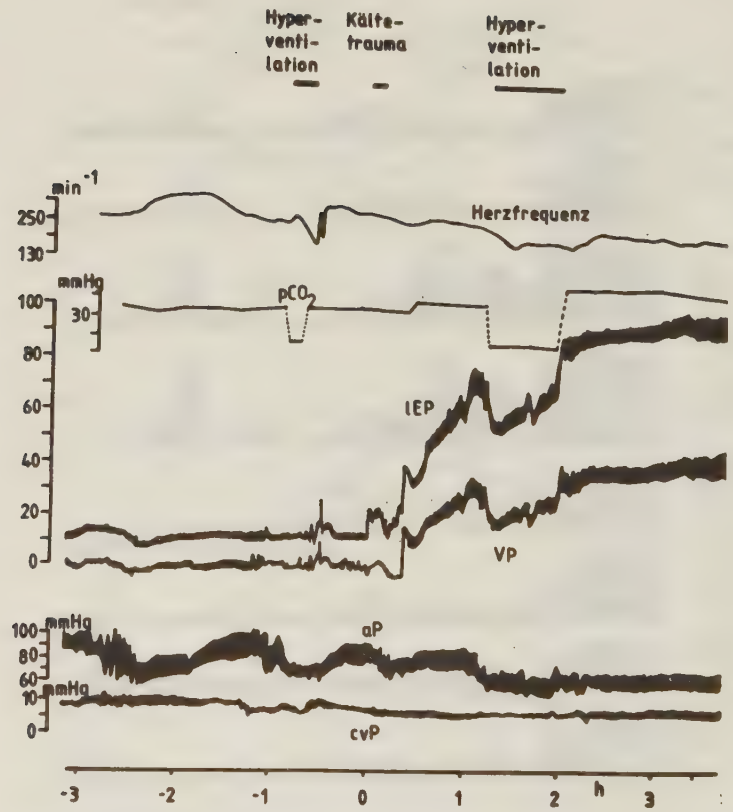

Abb. 20: Hyperventilationstherapie bei niederen Hirndrucken.
Druckabfall zu Beginn der Hyperventilation. Auf "niedrigerem" Niveau setzt sich der Hirndruckanstieg fort. Nach Hyperventilationsende Hirndruckanstieg auf "altes" Niveau.

pCO_2 = CO_2 Partialdruck im Blut

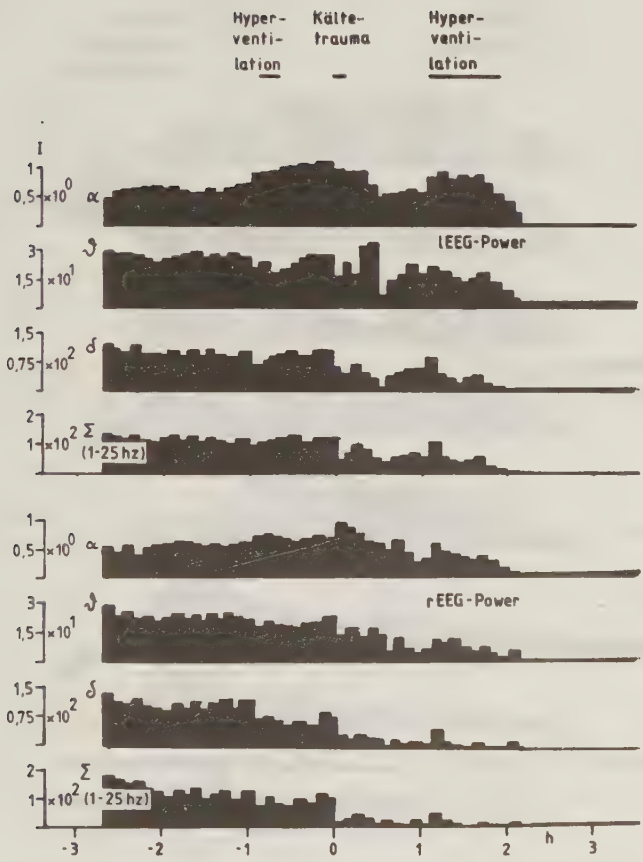

Abb. 21: EEG-Power-Intensitäten unter Hyperventilation bei niederen Hirndruckwerten.
Kurzzeitige Besserung unter Hyperventilation linksseitig. Rechtsseitiger Intensitätsabfall unter der Hyperventilation.
Bei steigenden Hirndrucken noch während der Hyperventilation Intensitätsabfall in allen Bereichen.
Gleiches Tier wie Abb. 20

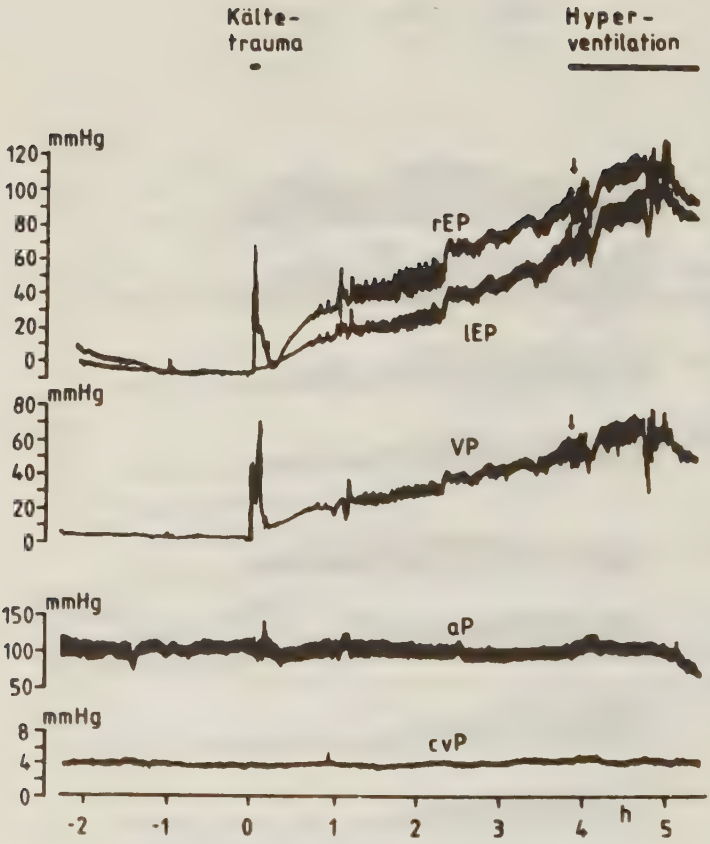

Abb. 22: Hyperventialtionstherapie bei hohen Hirndrucken. Initial geringe Senkung der Hirndrucke, danach weitere Zunahme. Eine Stunde nach Beginn der Therapie Abnahme des arteriellen Druckes, damit langsames Absinken der Hirndrucke.

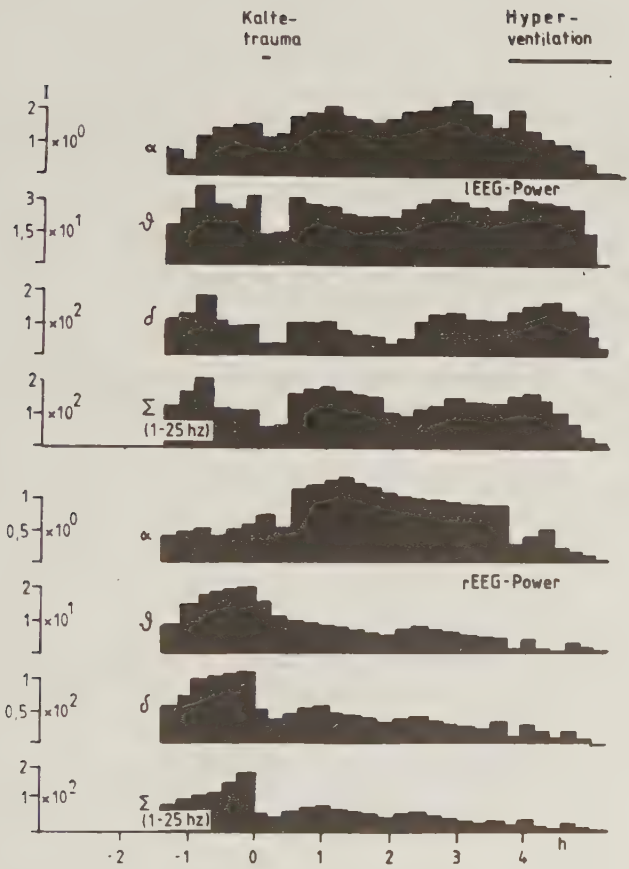

Abb. 23: EEG-Power-Intensitäten unter Hyperventilation bei hohen Hirndruckwerten.
Nur kurzzeitige EEG-Besserung über der linken Hemisphäre, besonders in den niederen Frequenzbereichen. Rechts rasche weitere Power-Abnahme. Bei sinkendem Perfusionsdruck beidseits nach einer Stunde Null-Linie.
Gleiches Tier wie Abb. 22

D a n k

Herrn Prof. Dr. med. P. Gruß danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Bearbeitung.

Herrn Prof. Dr. med. K. A. Bushe danke ich für die Übernahme des Korreferates und die großzügigen Arbeitsbedingungen an seiner Klinik.

Herrn Dr. med. M. Gaab möchte ich für die ausgezeichnete Anleitung bei den Tierversuchen und für die umfassende Unterstützung bei der Durchführung danken.

LEBENSLAUF

Am 28. Juli 1949 wurde ich als ältester von sechs Söhnen des Kaufmannes Josef Schupp und seiner Ehefrau Maria in Limburg geboren.

1953 zogen wir nach Mayen. Dort besuchte ich ab 1956 die Volksschule und wechselte 1960 auf das Staatliche Gymnasium. Wegen eines erneuten Umzuges besuchte ich ab 1961 das Willigis-Gymnasium in Mainz, an dem ich am 15.6.68 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend studierte ich ein Jahr an der Philosophischen Hochschule der Pallottiner in Untermerzbach. Ab dem Wintersemester 70/71 studierte ich an der Technischen Hochschule Berlin Elektrotechnik.

Im Wintersemester 71/72 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Würzburg, legte fünf Semester später das Physikum ab und setzte mein Studium an der Universität Mainz fort.

Nach abgelegtem ersten Teil des Staatsexamens kehrte ich nach Würzburg zurück, legte den zweiten Teil des Staatsexamens ab und verbrachte das anschließende praktische Jahr am Lehrkrankenhaus in Coburg.

Am 27. April 1978 beendete ich mein Studium mit der mündlichen Staatsexamensprüfung und erhielt am 7. Mai 1978 die Approbation als Arzt.

Seit dem 8. Januar 1979 leiste ich meinen Wehrdienst als Truppenarzt im Aufklärungsgeschwader 52 in Leck/Nordfriesland ab.

Josef Schupp